I487706

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I487706 B**

**(45)公告日： 中華民國 104 (2015) 年 06 月 11 日**

(21)申請案號：100140962 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 11 月 09 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/20 (2006.01)* *A61K31/4545 (2006.01)*
*A61P25/06 (2006.01)*

(30)優先權：2010/11/12 美國 61/413,077
2010/12/20 美國 61/425,034

(71)申請人：默沙東藥廠 (美國) MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)
美國

(72)發明人：貝爾 伊恩M BELL, IAN M. (GB)；弗萊利 馬克E FRALEY, MARK E. (US)；賈利奇歐 史蒂芬N GALLICCHIO, STEVEN N. (US)；吉尼堤 安東尼 GINNETTI, ANTHONY (US)；米歇爾 海倫J MITCHELL, HELEN J. (CA)；帕歐尼 丹尼爾V PAONE, DANIEL V. (US)；史達司 多尼頓D STAAS, DONNETTE D. (US)；史迪文森 希勒E STEVENSON, HEATHER E. (US)；王澄 WANG, CHENG (US)；札特曼 C 布雷爾 ZARTMAN, C. BLAIR (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2006031606A2 WO 2006031610A2
WO 2008153849A1

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：35 項 圖式數：0 共 111 頁

(54)名稱

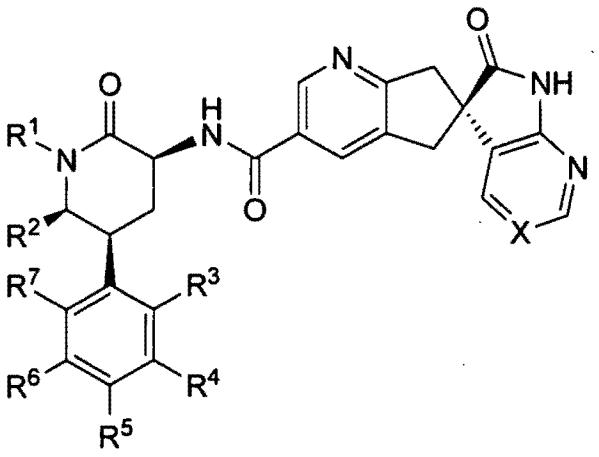
六氫吡啶酮甲醯胺氮雜茚滿ＣＧＲＰ受體拮抗劑

PIPERIDINONE CARBOXAMIDE AZAINDANE CGRP RECEPTOR ANTAGONISTS

(57)摘要

本發明係關於六氫吡啶酮甲醯胺氮雜茚滿衍生物，其為 CGRP 受體拮抗劑且適用於治療或預防 CGRP 相關疾病，諸如偏頭痛。本發明亦關於包含該等化合物之醫藥組合物，及該等化合物及組合物在預防或治療該等 CGRP 相關疾病之用途。

The present invention is directed to piperidinone carboxamide azaindane derivatives which are antagonists of CGRP receptors and useful in the treatment or prevention of diseases in which the CGRP is involved, such as migraine. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising these compounds and the use of these compounds and compositions in the prevention or treatment of such diseases in which CGRP is involved.



I

公告本

# 發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：100140962

※ 申請日：100.11.9　　※IPC 分類：C07D471/20 (2006.01)
A61K31/4545 (2006.01)
A61P25/06 (2006.01)

## 一、發明名稱：（中文/英文）

六氫吡啶酮甲醯胺氮雜茚滿CGRP受體拮抗劑

PIPERIDINONE CARBOXAMIDE AZAINDANE CGRP RECEPTOR ANTAGONISTS

## 二、中文發明摘要：

本發明係關於六氫吡啶酮甲醯胺氮雜茚滿衍生物，其為CGRP受體拮抗劑且適用於治療或預防CGRP相關疾病，諸如偏頭痛。本發明亦關於包含該等化合物之醫藥組合物，及該等化合物及組合物在預防或治療該等CGRP相關疾病之用途。

## 三、英文發明摘要：

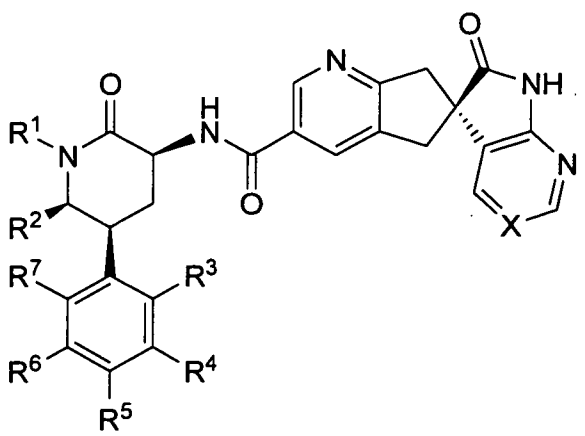
The present invention is directed to piperidinone carboxamide azaindane derivatives which are antagonists of CGRP receptors and useful in the treatment or prevention of diseases in which the CGRP is involved, such as migraine. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising these compounds and the use of these compounds and compositions in the prevention or treatment of such diseases in which CGRP is involved.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：（無）

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：




I

## 六、發明說明：

【先前技術】

CGRP(降血鈣素基因相關肽)為天然存在之37胺基酸肽，其由降血鈣素信使RNA之組織特異性替代性加工產生且廣泛分佈於中樞神經系統及末梢神經系統中。CGRP主要位於感覺傳入神經元及中樞神經元中且介導若干生物作用，包括血管舒張。CGRP以α形式及β形式表現，在大鼠及人類中分別有1個及3個胺基酸不同。CGRP-α與CGRP-β顯示類似生物學性質。當自細胞釋放時，CGRP藉由結合於CGRP受體起始其生物反應，CGRP受體為由G蛋白偶合之類似降血鈣素受體(CLR)及單跨膜蛋白質(稱為受體活性修飾蛋白質1($RAMP_1$))組成之雜二聚體。CGRP受體主要與腺苷酸環化酶之活化聯繫在一起且已在若干組織及細胞(包括腦、心血管、內皮及平滑肌來源之組織及細胞)中進行鑑別及藥理學評估。

CGRP為與腦血管病症(諸如偏頭痛及叢集性頭痛)之病理學有關之有效神經調節物質。在臨床研究中，在偏頭痛發作期間發現頸靜脈中CGRP含量升高(Goadsby等人，(1990) *Ann. Neurol.* **28**, 183-187)，在發作間歇期(Bellamy等人，(2006) *Headache* **46**, 24-33)及發作期間(Cady等人，(2009) *Headache* **49**, 1258-1266)偏頭痛個體中CGRP之唾液含量升高，且已證實CGRP自身引起偏頭痛(Lassen等人，(2002) *Cephalalgia* **22**, 54-61)。在臨床試驗中，已證實CGRP受體拮抗劑BIBN4096BS有效治療偏頭痛之急性發作

(Olesen等人, (2004) *New Engl. J. Med.* **350**, 1104-1110)且能夠預防對照組中由CGRP輸注誘發之頭痛(Petersen等人, (2005) *Clin. Pharmacol. Ther.* **77**, 202-213)。口服生物可用CGRP受體拮抗劑特卡潘特(telcagepant)亦在III期臨床試驗中展示抗偏頭痛有效性(Ho等人, (2008) *Lancet* **372**, 2115-2123；Connor等人, (2009) *Neurology* **73**, 970-977)。

CGRP介導之三叉神經血管系統之活化可在偏頭痛發病機制中起重要作用。此外，CGRP活化顱內血管之平滑肌上之受體，引起血管舒張增加，認為血管舒張增加在偏頭痛發作期間促進頭痛(Lance, Headache Pathogenesis: Monoamines, Neuropeptides, Purines and Nitric Oxide, Lippincott-Raven Publishers, 1997, 3-9)。中腦膜動脈(硬膜中之主動脈)受來自三叉神經節之感覺纖維(其含有若干神經肽，包括CGRP)支配。在貓中，三叉神經節刺激引起CGRP含量增加，且在人類中，三叉神經系統之活化引起臉泛紅(facial flushing)及外頸靜脈中CGRP含量增加(Goadsby等人, (1988) *Ann. Neurol.* **23**, 193-196)。大鼠中硬膜之電刺激增加中腦膜動脈直徑，其為先前投與CGRP(8-37)(肽CGRP受體拮抗劑)而阻斷之作用(Williamson等人, (1997) *Cephalalgia* **17**, 525-531)。大鼠中三叉神經節刺激增加臉部血流量，其受CGRP(8-37)抑制(Escott等人, (1995) *Brain Res.* **669**, 93-99)。猘猿中三叉神經節之電刺激引起臉部血流量增加，其可由非肽CGRP受體拮抗劑BIBN4096BS阻斷(Doods等人, (2000) *Br. J. Pharmacol.*

129, 420-423)。因此，CGRP之血管作用可由CGRP受體拮抗劑減弱、阻止或逆轉。

已證實大鼠中腦膜動脈之CGRP介導之血管舒張使三叉神經尾核之神經元敏化(Williamson等人, The CGRP Family: Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Amylin, and Adrenomedullin, Landes Bioscience, 2000, 245-247)。類似地，偏頭痛期間硬膜血管膨脹可使三叉神經元敏化。偏頭痛之一些相關症狀(包括外顱骨疼痛及臉部異常疼痛)可為三叉神經元敏化之結果(Burstein等人, (2000) *Ann. Neurol.* **47**, 614-624)。CGRP拮抗劑可有益於減弱、阻止或逆轉神經元敏化之作用。

本發明化合物充當CGRP受體拮抗劑之能力使其成為用於人類及動物中(但尤其人類中)CGRP相關病症之有效藥理學藥劑。該等病症包括偏頭痛及叢集性頭痛(Doods (2001) *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2**, 1261-1268；Edvinsson等人, (1994) *Cephalalgia* **14**, 320-327)；慢性緊張型頭痛(Ashina等人, (2000) *Neurology* **14**, 1335-1340)；疼痛(Yu等人, (1998) *Eur. J. Pharmacol.* **347**, 275-282)；慢性疼痛(Hulsebosch等人, (2000) *Pain* **86**, 163-175)；神經性炎症及發炎性疼痛(Holzer (1988) *Neuroscience* **24**, 739-768；Delay-Goyet等人, (1992) *Acta Physiol. Scanda.* **146**, 537-538；Salmon等人, (2001) *Nature Neurosci.* **4**, 357-358)；眼痛(May等人, (2002) *Cephalalgia* **22**, 195-196)、牙痛(Awawdeh等人, (2002) *Int. Endocrin. J.* **35**, 30-36)、非胰

島素依賴性糖尿病(Molina等人, (1990) *Diabetes* **39**, 260-265)；血管病症；炎症(Zhang等人, (2001) *Pain* **89**, 265)；關節炎；支氣管過度敏感；哮喘(Foster等人, (1992) *Ann. NY Acad. Sci.* **657**, 397-404；Schini等人, (1994) *Am. J. Physiol.* **267**, H2483-H2490；Zheng等人, (1993) *J. Virol.* **67**, 5786-5791)；休克；敗血症(Beer等人, (2002) *Crit. Care Med.* **30**, 1794-1798)；鴉片劑戒斷症候群(Salmon等人, (2001) *Nature Neurosci.* **4**, 357-358)；嗎啡耐受(Menard等人, (1996) *J. Neurosci.* **16**, 2342-2351)；男性及女性中之潮熱(Chen等人, (1993) *Lancet* **342**, 49；Spetz等人, (2001) *J. Urology* **166**, 1720-1723)；過敏性皮炎(Wallengren (2000) *Contact Dermatitis* **43**, 137-143)；牛皮癬；腦炎、腦外傷、局部缺血、中風、癲癇症及神經退化性疾病(Rohrenbeck等人, (1999) *Neurobiol. Dis.* **6**, 15-34)；皮膚病(Geppetti及Holzer編, Neurogenic Inflammation, 1996, CRC Press, Boca Raton, FL)、神經性皮膚發紅(neurogenic cutaneous redness)、皮膚玫瑰斑(skin rosaceousness)及紅斑；耳鳴(Herzog等人, (2002) *J. Membr. Biol.* **189**, 225)；肥胖症(Walker等人, (2010) *Endocrinology* **151**, 4257-4269)；炎症性腸病、大腸急躁症(Hoffman等人, (2002) *Scand. J. Gastroenterol.* **37**, 414-422)及膀胱炎。尤其重要為頭痛(包括偏頭痛及叢集性頭痛)之急性或預防性治療。

2008年6月24日頒佈之美國專利第7,390,798號及2010年7

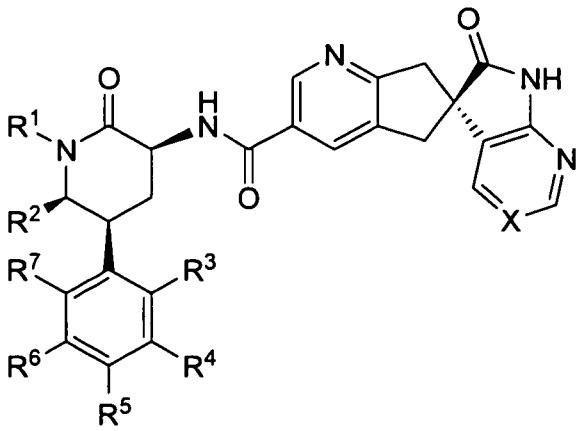
月15日公開之美國專利公開案第US 2010/0179166號揭示羧醯胺CGRP受體拮抗劑。本發明係關於一類與先前揭示之類似物相比高度有效之CGRP受體拮抗劑、包含其之醫藥組合物及其在療法中之用途。

【發明內容】

本發明係關於六氫吡啶酮甲醯胺氮雜茚滿衍生物，其為高度有效之CGRP受體拮抗劑且適用於治療或預防CGRP相關疾病，諸如偏頭痛。本發明亦關於包含該等化合物之醫藥組合物及該等化合物及組合物在預防或治療該等CGRP相關疾病中之用途。

【實施方式】

本發明係關於式I化合物之一個屬：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X選自 -C($R^8$)=或-N=，其中$R^8$為氫、F或CN；

$R^1$選自由以下組成之群：$C_{1-4}$烷基、環丙基甲基、環丁基甲基及[1-(三氟甲基)環丙基]甲基，其中各者視情況獨立

地在原子價允許情況下經一或多個選自由F及羥基組成之群的取代基取代；

$R^2$選自氫及甲基；

當$R^2$為氫時，則

$R^3$選自氫、F或Cl；

$R^4$選自氫、F或Cl；

$R^5$為氫；

$R^6$選自氫或F；及

$R^7$選自氫、F或Cl；

例外為除非$R^3$為F，在此情況下$R^4$、$R^6$及$R^7$可均為氫，否則$R^3$、$R^4$、$R^6$及$R^7$中之至少兩者必須為F或Cl；且若$R^4$為Cl，則$R^7$不可為Cl；

當$R^2$為甲基時，則

$R^3$選自氫、甲基、F、Cl或Br；

$R^4$選自氫、甲基、F或Cl；

$R^5$選自氫或F；

$R^6$選自氫或F；及

$R^7$選自氫、甲基、F或Cl；

例外為若$R^5$為F，則$R^3$、$R^4$、$R^6$及$R^7$中之至少三者必須為F；且若$R^4$為甲基或Cl，則$R^7$不可為甲基或Cl。

在該屬中，本發明涵蓋式I化合物之第一子屬或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為-N=。

亦在該屬中，本發明涵蓋式I化合物之第二子屬或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為-CH=。

亦在該屬中，本發明涵蓋式I化合物之第三子屬或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為-C(CN)=。

亦在該屬中，本發明涵蓋式I化合物之第四子屬或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^1$為視情況經1至3個F或羥基或其兩者取代之$C_{1-4}$烷基。

在第四子屬中，本發明涵蓋第一類式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^1$選自：異丙基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基、2-甲基丙基、3,3,3-三氟丙基及3,3,3-三氟-2-羥基丙基。

在第一類中，本發明涵蓋第一子類式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^1$為2,2,2-三氟乙基。

亦在該屬中，本發明涵蓋式I化合物之第五子屬或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$為氫。

在第五子屬中，本發明涵蓋第二類式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^3$、$R^4$、$R^6$及$R^7$中之至少兩者為F或Cl，例外為若$R^4$為Cl，則$R^7$不可為Cl。

亦在第五子屬中，本發明涵蓋第三類式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^3$為F且$R^4$、$R^6$及$R^7$為氫。

亦在該屬中，本發明涵蓋式I化合物之第六子屬或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$為甲基。

在第六子屬中，本發明涵蓋第四類式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^5$為F且$R^3$、$R^4$、$R^6$及$R^7$中之至少三者為F。

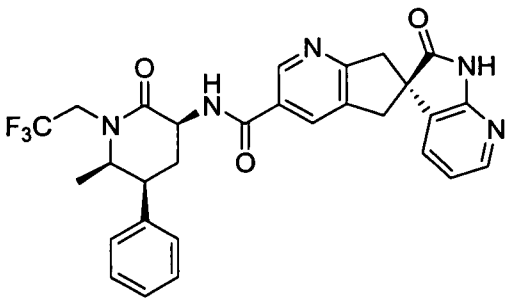
亦在第六子屬中，本發明涵蓋第五類式I化合物或其醫

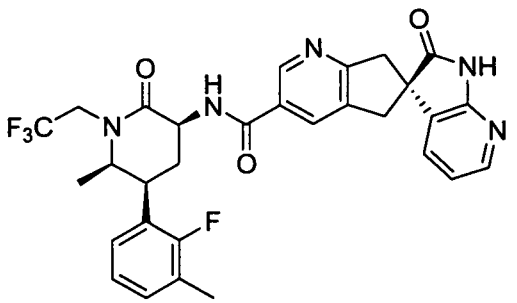
藥學上可接受之鹽，其中$R^5$為氫且若$R^4$為甲基或Cl，則$R^7$不可為甲基或Cl。

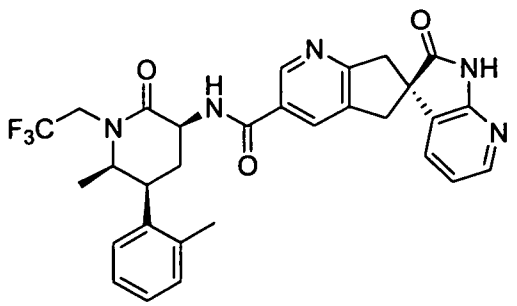
亦在第六子屬中，本發明涵蓋第六類式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^3$選自氫、甲基、F或Cl；$R^4$選自氫、甲基、F或Cl；$R^5$為氫；$R^6$選自氫或F；且$R^7$選自氫、甲基、F或Cl；例外為若$R^4$為甲基或Cl，則$R^7$不可為甲基或Cl。

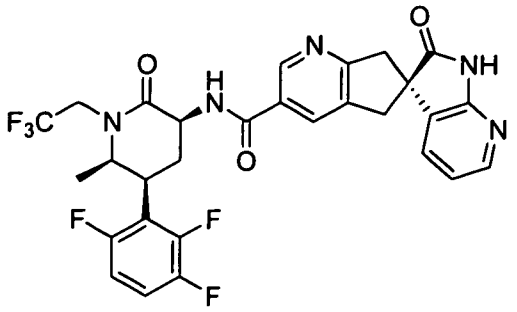
亦在該屬中，本發明涵蓋式I化合物之第七子屬或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為-C(F)=。

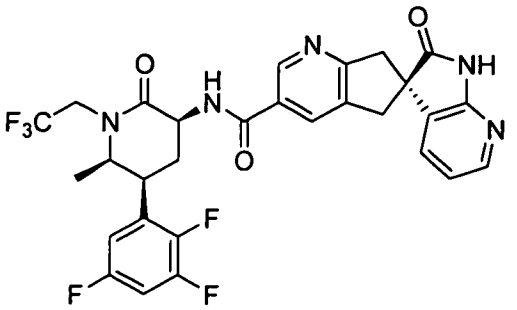
本發明亦涵蓋選自以下各者之化合物：

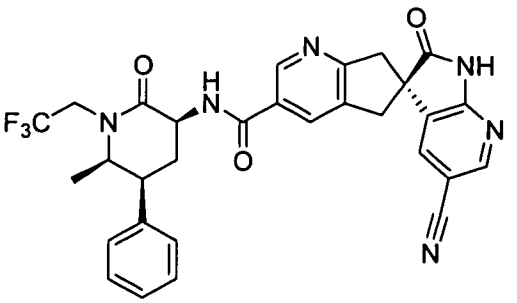


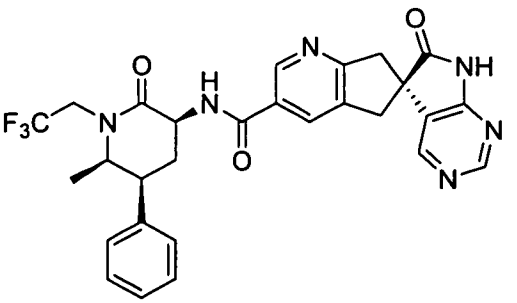


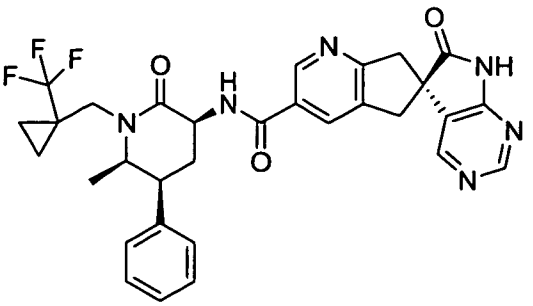


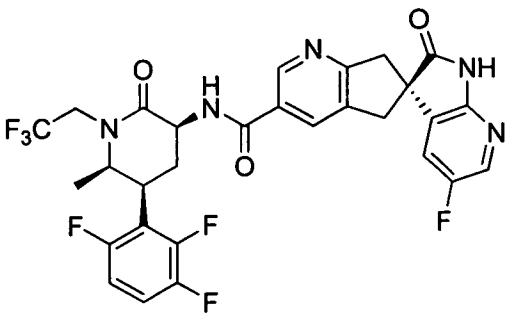


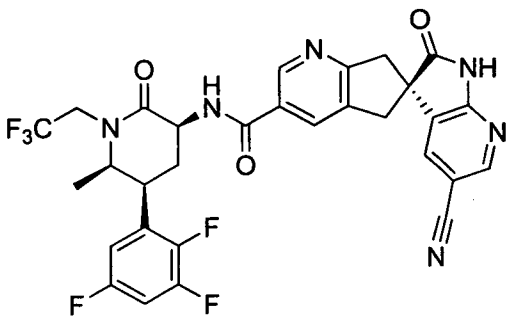


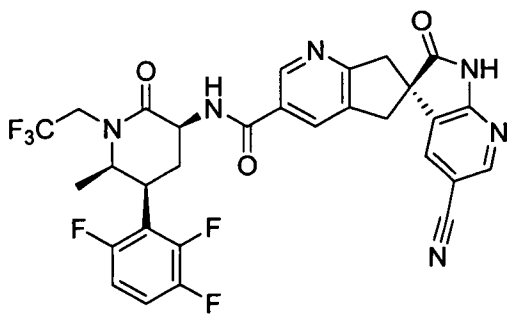


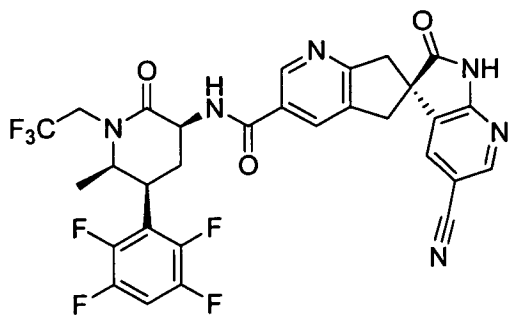


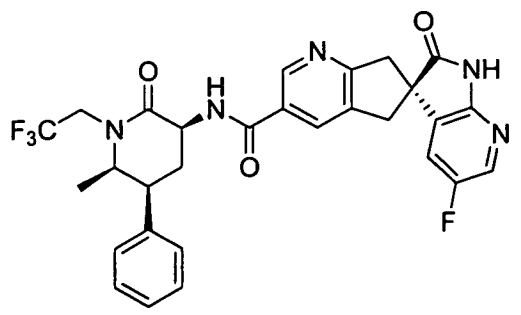












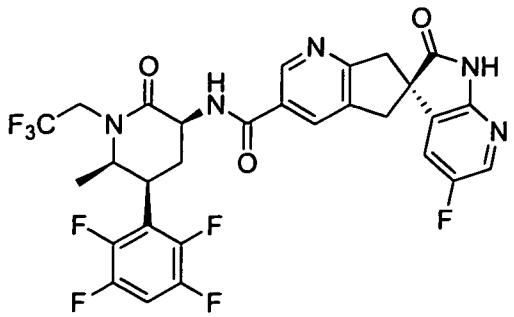
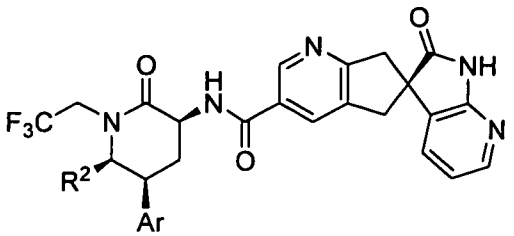
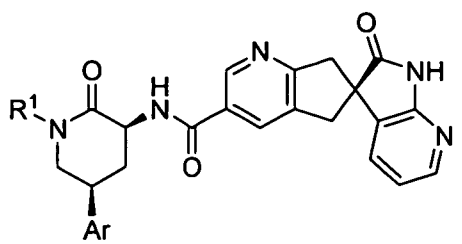


表 4



| $R^2$ | Ar |
|---|---|
| H | 2-氟苯基 |
| Me | 2-氯苯基 |
| Me | 3-甲基苯基 |
| H | 2,3-二氟苯基 |
| H | 2,3,5-三氟苯基 |
| H | 2-氯-6-氟苯基 |
| H | 2,6-二氯苯基 |
| H | 2,3-二氯苯基 |
| H | 2,3,6-三氟苯基 |
| Me | 2,3,5,6-四氟苯基 |
| Me | 3-氟-2-甲基苯基 |

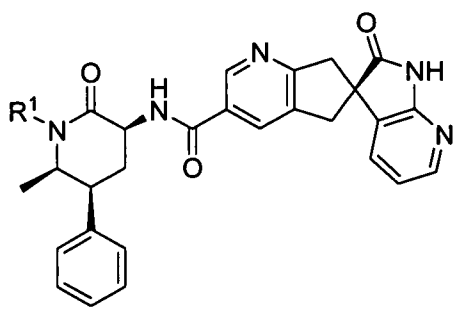
表 5



| $R^1$ | Ar |
|---|---|
| 環丁基甲基 | 2,3-二氟苯基 |
| 2-甲基丙基 | 2-氟苯基 |

| $R^1$ | Ar |
|---|---|
| 環丁基甲基 | 2-氟苯基 |
| 異丙基 | 2-氟苯基 |
| (2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基 | 2,3-二氟苯基 |

**表 6**



| $R^1$ |
|---|
| 3,3,3-三氟丙基 |
| 2-甲基丙基 |
| (2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基 |
| 環丙基甲基 |
| [1-(三氟甲基)環丙基]甲基 |
| 2,2-二氟乙基 |
| [(1*R*)-2,2-二氟環丙基]甲基 |
| [(1*S*)-2,2-二氟環丙基]甲基 |

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明亦涵蓋醫藥組合物，其包含惰性載劑及式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明亦涵蓋治療需要該治療之哺乳動物患者頭痛之方法，其包含向該患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在本發明之特定實施例中，頭痛為偏頭痛。

本發明亦涵蓋式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑之用途，其係用於製造用以治療頭痛之藥劑。在本發明之特定實施例中，頭痛為偏頭痛。

本發明亦係關於用於治療CGRP相關疾病或病症(諸如偏頭痛)之藥劑或醫藥組合物，其包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

本發明亦係關於式I化合物之用途，其係用於治療CGRP相關疾病或病症，諸如偏頭痛。

此外本發明係關於用於製造用以治療CGRP相關疾病或病症(諸如偏頭痛)之藥劑或組合物之方法，其包含合併式I化合物與一或多種醫藥學上可接受之載劑。

本發明化合物可含有一或多個不對稱中心且可因此以外消旋體及外消旋混合物、單一對映異構體、非對映異構混合物及個別非對映異構體的形式存在。視分子上之各種取代基之性質而定，可存在其他不對稱中心。每一個該不對稱中心將獨立地產生兩種光學異構體，且意欲將混合物中之所有可能的呈純或部分純之化合物形式之光學異構體及非對映異構體包括於本發明之範圍內。除非指示特定立體化學，否則本發明意欲涵蓋該等化合物之所有該等異構形式。

可如此項技術中所知藉由適當修改本文揭示之方法獨立合成該等非對映異構體或將其層析分離。其絕對立體化學可藉由必要時以含有不對稱中心且具有已知絕對組態之試劑衍生之結晶產物或結晶中間物的x-射線結晶學加以確定。

需要時，化合物之外消旋混合物可經分離以便分離個別對映異構體。可藉由此項技術中熟知之方法進行分離，諸

如使化合物之外消旋混合物與對映異構純化合物偶合，形成非對映異構混合物，隨後藉由標準方法(諸如分步結晶或層析)分離個別非對映異構體。偶合反應通常使用對映異構純的酸或鹼形成鹽。接著可藉由分裂所添加之對掌性殘基來使非對映異構衍生物轉化為純對映異構體。化合物之外消旋混合物亦可藉由層析法利用對掌性固定相直接分離，該等方法在此項技術中為熟知的。

或者，化合物之任何對映異構體可藉由使用具有已知組態之光學純起始物質或試劑藉由此項技術中熟知之方法進行立體選擇性合成來獲得。

在式(I)化合物中，原子可呈現其天然同位素豐度，或一或多個原子可人工增濃特定同位素，該特定同位素具有相同原子序數但原子質量或質量數不同於自然界中主要發現之原子質量或質量數。本發明意欲包括通式I化合物之所有合適同位素變體。舉例而言，氫(H)之不同同位素形式包括氕($^{1}H$)及氘($^{2}H$)。氕為自然界中所發現之主要氫同位素。增濃氘可提供某些治療優勢，諸如增加活體內半衰期或減少劑量需求，或可提供適用作表徵生物樣品之標準物之化合物。通式I中之同位素增濃化合物可藉由熟習此項技術者所熟知的習知技術或藉由與本文流程及實例中所述之方法類似的方法，使用適當同位素增濃試劑及/或中間物不經過度實驗來製備。

式I中定義之化合物之互變異構體亦屬於本發明之範疇內。舉例而言，包括羰基-$CH_2C(O)$-基團之化合物(酮形式)

可經互變異構現象以形成羥基-CH=C(OH)-(烯醇形式)。酮形式與烯醇形式均包括於本發明之範疇內。

如本文中所用，「烷基」意欲意謂無碳碳雙鍵或碳碳參鍵之直鏈或分支鏈結構。因此，定義$C_{1-4}$烷基以確認在直鏈或分支鏈配置中具有1、2、3或4個碳之基團，使得$C_{1-4}$烷基特定地包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。

如一般熟習此項技術者充分理解，「F」意謂氟，「Cl」意謂氯且「Br」意謂溴。

本文所用之短語「醫藥學上可接受」係指該等在合理醫學判斷之範疇內適用於接觸人類及動物組織而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症、配合合理利益/風險比之化合物、物質、組合物及/或劑型。

如本文中所用，「醫藥學上可接受之鹽」係指其中藉由製備母體化合物之酸式鹽或鹼式鹽來改質母體化合物之衍生物。呈固體形式之鹽可能以超過一種晶體結構形式存在，且其亦可呈水合物形式。醫藥學上可接受之鹽之實例包括(但不限於)鹼性殘基(諸如胺)之無機酸鹽或有機酸鹽；酸性殘基(諸如羧酸)之鹼金屬鹽或有機鹽；及其類似物。醫藥學上可接受之鹽包括例如由無毒性無機或有機酸形成的母體化合物之習知無毒性鹽或四級銨鹽。舉例而言，該等習知無毒鹽包括由諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸、磷酸、硝酸及其類似酸之無機酸衍生之鹽；及由諸如乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果

酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、雙羥萘酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、對胺基苯磺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羥乙基磺酸及其類似酸之有機酸製備之鹽。衍生自無機鹼之鹽包括鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、亞錳鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽及其類似鹽。

當本發明之化合物為鹼性時，鹽可由醫藥學上可接受之無毒酸(包括無機酸及有機酸)製備。該等酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、麩胺酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙基磺酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、杏仁酸、甲烷磺酸、黏液酸、硝酸、雙羥萘酸、泛酸、磷酸、丁二酸、硫酸、酒石酸、對甲苯磺酸及其類似酸。在本發明之一態樣中，鹽為檸檬酸鹽、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、順丁烯二酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、反丁烯二酸鹽及酒石酸鹽。應理解，如本文中所使用，提及式I化合物亦意欲包括醫藥學上可接受之鹽。

例示本發明使用揭示於實例及本文中之化合物。本發明範圍內之特定化合物包括選自由以下實例中所揭示之化合物組成之群的化合物及其醫藥學上可接受之鹽及其個別非對映異構體。

標的化合物適用於拮抗需要該拮抗作用之患者，諸如哺乳動物中CGRP受體之方法，其包含投與有效量之化合物。本發明係關於本文中所揭示化合物之用途，其係用作

CGRP受體拮抗劑。除靈長類(尤其人類)外，亦可根據本發明之方法治療多種其他哺乳動物。

本發明之另一實施例係關於治療、控制、改善患者之CGRP受體相關疾病或病症或降低其風險之方法，其包含向患者投與治療有效量之CGRP受體拮抗劑化合物。

此外本發明係關於用於製造用以拮抗人類及動物中CGRP受體活性之藥劑的方法，其包含合併本發明化合物與醫藥載劑或稀釋劑。

本發明方法中治療之個體通常為需要拮抗CGRP受體活性之哺乳動物，例如男性或女性人類。術語「治療有效量」意謂標的化合物引發由研究者、獸醫、醫師或其他臨床醫師所尋求之組織、系統、動物或人類的生物或醫學反應之量。如本文中所用，術語「治療」係指所提及病狀之治療與預防或預防性療法，尤其在易感染該疾病或病症之患者中。

如本文中所用之術語「組合物」意欲涵蓋包含指定量之指定成分之產物以及直接或間接由指定量之指定成分之組合產生的任何產物。關於「醫藥組合物」之術語意欲涵蓋包含活性成分及構成載劑之惰性成分之產物以及直接或間接由任何兩種或兩種以上成分之組合、複合或聚集產生，或由一或多種成分之解離產生，或由一或多種成分之其他類型反應或相互作用產生的任何產物。因此，本發明之醫藥組合物涵蓋藉由使本發明化合物與醫藥學上可接受之載劑混合來製備之任何組合物。「醫藥學上可接受」意謂載

劑、稀釋劑或賦形劑必須與調配物之其他成分相容且對其接受者無害。

本發明之範疇內包括本發明化合物之前藥。通常，該等前藥為可易於在活體內轉化為所需化合物之本發明化合物之功能性衍生物。因此，在本發明之治療方法中，術語「化合物之投與」或「投與化合物」應涵蓋用特定揭示之化合物或用可能未特定揭示但在投與患者後活體內轉化為指定化合物之化合物來治療所描述之各種病狀。用於選擇及製備合適前藥衍生物之習知程序描述於例如「Design of Prodrugs」, H. Bundgaard編, Elsevier, 1985中。該等化合物之代謝物包括將本發明化合物引入生物學環境中後產生之活性物質。

本發明化合物充當CGRP受體拮抗劑之能力使其成為用於人類及動物中(但尤其人類中)CGRP相關病症之有效藥理學藥劑。

本發明化合物適用於治療、預防、改善、控制以下病狀或疾病中之一或多者或降低其風險：頭痛；偏頭痛；叢集性頭痛；慢性緊張型頭痛；疼痛；慢性疼痛；神經性炎症及發炎性疼痛；神經疼痛；眼痛；牙痛；糖尿病；非胰島素依賴型糖尿病；血管病症；炎症；關節炎；支氣管過度敏感；哮喘；休克；敗血症；鴉片劑戒斷症候群；嗎啡耐受；男性及女性中之潮熱；過敏性皮炎；牛皮癬；腦炎；腦外傷；癲癇症；神經退化性疾病；皮膚病；神經性皮膚發紅、皮膚玫瑰斑及紅斑；肥胖症；炎症性腸病、大腸急

躁症、膀胱炎；及其他可由對CGRP受體之拮抗作用治療或預防之病狀。尤其重要的為頭痛(包括偏頭痛及叢集性頭痛)之急性或預防性治療。

此外本發明化合物適用於預防、治療、控制、改善本文所示之疾病、病症及病狀或降低其風險之方法。

此外標的化合物適用於與其他藥劑組合預防、治療、控制、改善上述疾病、病症及病狀或降低其風險之方法。

本發明化合物可與一或多種其他藥物組合使用，用於治療、預防、控制、改善式I化合物或其他藥物可具有效用之疾病或病狀或降低其風險，其中該等藥物組合在一起比單獨使用任一藥物更為安全或有效。該等其他藥物可藉由某一途徑且以其通常用量與式I化合物同時或依序投與。當式I化合物與一或多種其他藥物同時使用時，呈含有該等其他藥物及式I化合物之單位劑型之醫藥組合物為較佳。然而，組合療法亦可包括其中式I化合物及一或多種其他藥物以不同重疊時程來投與之療法。亦預期當與一或多種其他活性成分組合使用時，本發明化合物及其他活性成分可以低於在各自單獨使用時所用之劑量的劑量使用。因此，本發明之醫藥組合物包括除式I化合物外亦含有一或多種其他活性成分之醫藥組合物。

舉例而言，本發明化合物可與以下藥劑結合使用：抗偏頭痛劑，諸如麥角胺(ergotamine)及二氫麥角胺(dihydroergotamine)，或其他血清素促效劑，尤其5-$HT_{1B/1D}$促效劑，例如舒馬曲坦(sumatriptan)、諾拉替坦

(naratriptan)、佐米曲普坦(zolmitriptan)、依來曲普坦(eletriptan)、阿莫曲普坦(almotriptan)、夫羅曲坦(frovatriptan)、多尼普曲坦(donitriptan)及利紮曲坦(rizatriptan)，5-$HT_{1D}$促效劑(諸如PNU-142633)及5-$HT_{1F}$促效劑(諸如LY334370)；環加氧酶抑制劑，諸如選擇性環加氧酶-2抑制劑，例如洛菲考昔(rofecoxib)、依託考昔(etoricoxib)、塞內考昔(celecoxib)、瓦德考昔(valdecoxib)或帕瑞考昔(paracoxib)；非類固醇消炎劑或細胞激素抑制消炎劑，例如化合物布洛芬(ibuprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)、萘普生(naproxen)、吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、美洛昔康(meloxicam)、吡羅昔康(piroxicam)、替諾昔康(tenoxicam)、氯諾昔康(lornoxicam)、酮咯酸(ketorolac)、依託度酸(etodolac)、甲芬那酸(mefenamic acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、氟滅酸(flufenamic acid)、托滅酸(tolfenamic acid)、雙氯芬酸(diclofenac)、噁丙嗪(oxaprozin)、阿紮丙宗(apazone)、怡美力(nimesulide)、萘丁美酮(nabumetone)、替尼達普(tenidap)、依那西普(etanercept)、托麥汀(tolmetin)、保泰松(phenylbutazone)、羥布宗(oxyphenbutazone)、二氟尼柳(diflunisal)、雙水楊酯(salsalate)、奧沙拉嗪(olsalazine)或柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)及其類似物；或糖皮質激素。類似地，本發明化合物可與鎮痛劑一起投與，諸如阿斯匹林(aspirin)、乙醯胺苯酚(acetaminophen)、非那西汀(phenacetin)、芬太

尼(fentanyl)、舒芬尼(sufentanil)、美沙酮(methadone)、乙醯美沙酮(acetyl methadol)、丁丙諾啡(buprenorphine)或嗎啡(morphine)。

此外，本發明化合物可與以下藥劑結合使用：介白素抑制劑，諸如介白素-1抑制劑；NK-1受體拮抗劑，例如阿匹坦(aprepitant)；NMDA拮抗劑；NR2B拮抗劑；緩激肽-1受體拮抗劑；腺苷A1受體促效劑；鈉離子通道阻斷劑，例如拉莫三嗪(lamotrigine)；鴉片劑促效劑，諸如左旋乙醯美沙酮(levomethadyl acetate)或乙醯美沙醇(methadyl acetate)；脂肪加氧酶抑制劑，諸如5-脂肪加氧酶抑制劑；α受體拮抗劑，例如吲哚哌胺(indoramin)；α受體促效劑；香草精受體拮抗劑；腎素抑制劑；顆粒酶B抑制劑；P物質拮抗劑；內皮素拮抗劑；去甲腎上腺素前驅體；抗焦慮劑，諸如安定(diazepam)、阿普唑侖(alprazolam)、利眠寧(chlordiazepoxide)及氯氮卓鹽(chlorazepate)；血清素$5HT_2$受體拮抗劑；類阿片促效劑(opiod agonist)，諸如可待因(codeine)、氫可酮(hydrocodone)、曲馬多(tramadol)、右旋丙氧吩(dextropropoxyphene)及吩坦尼(febtanyl)；mGluR5促效劑、拮抗劑或增效劑；GABA A受體調節劑，例如阿坎酸鈣(acamprosate calcium)；菸鹼拮抗劑或促效劑，包括菸鹼(nicotine)；蕈毒鹼促效劑或拮抗劑；選擇性血清素再吸收抑制劑，例如氟西汀(fluoxetine)、帕羅西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)、千憂解(duloxetine)、依他普侖(escitalopram)或西他普蘭(citalopram)；抗抑鬱劑，

例如阿米替林(amitriptyline)、去甲替林(nortriptyline)、氯米帕明(clomipramine)、丙咪嗪(imipramine)、文拉法辛(venlafaxine)、多慮平(doxepin)、普羅替林(protriptyline)、地昔帕明(desipramine)、曲米帕明(trimipramine)或丙咪嗪(imipramine)；白三烯拮抗劑，例如孟魯司特(montelukast)或紮魯司特(zafirlukast)；氧化氮抑制劑或氧化氮合成抑制劑。

亦，本發明化合物可與以下藥劑結合使用：間隙連接抑制劑；神經元鈣離子通道阻斷劑，諸如珠卡賽辛(civamide)；AMPA/KA拮抗劑，諸如LY293558；σ受體促效劑；及維生素B2。

又，本發明化合物可與以下藥劑結合使用：除麥角胺及二氫麥角胺以外的麥角生物鹼(ergot alkaloids)，例如麥角新鹼(ergonovine)、麥角新鹼(ergonovine)、甲基麥角新鹼(methylergonovine)、麥角苯甲酯(metergoline)、甲磺醯雙氫麥角毒(ergoloid mesylate)、二氫麥角科爾寧(dihydroergocornine)、二氫麥角克鹼(dihydroergocristine)、二氫麥角隱亭(dihydroergocryptine)、二氫-α-麥角隱亭(dihydro-α-ergocryptine)、二氫-β-麥角隱亭(dihydro-β-ergocryptine)、麥角毒鹼(ergotoxine)、麥角柯寧鹼(ergocornine)、麥角克鹼(ergocristine)、麥角隱亭(ergocryptine)、α-麥角隱亭(α-ergocryptine)、β-麥角隱亭(β-ergocryptine)、麥角生鹼(ergosine)、麥角甾烷(ergostane)、溴隱亭(bromocriptine)或二甲麥角新鹼

(methysergide)。

此外，本發明化合物可與以下藥劑結合使用：β-腎上腺素拮抗劑，諸如地莫洛爾(timolol)、普萘洛爾(propanolol)、阿替洛爾(atenolol)、美托洛爾(metoprolol)或納多洛爾(nadolol)及其類似物；MAO抑制劑，例如苯乙肼(phenelzine)；鈣離子通道阻斷劑，例如氟桂利嗪(flunarizine)、地爾硫卓(diltiazem)、胺氯地平(amlodipine)、非洛地平(felodipine)、尼索地平(nisolipine)、伊拉地平(isradipine)、尼莫地平(nimodipine)、洛美利嗪(lomerizine)、維拉帕米(verapamil)、硝苯地平(nifedipine)或普氯拉嗪(prochlorperazine)；安定劑，諸如奧氮平(olanzapine)、達哌啶醇(droperidol)、普氯拉嗪(prochlorperazine)、氯丙嗪(chlorpromazine)及喹硫平(quetiapine)；抗驚厥劑，諸如托吡酯(topiramate)、唑尼沙胺(zonisamide)、托那博沙(tonabersat)、卡拉博沙(carabersat)、左乙拉西坦(levetiracetam)、拉莫三嗪(lamotrigine)、噻加賓(tiagabine)、加巴汀(gabapentin)、普瑞巴林(pregabalin)或雙丙戊酸鈉(divalproex sodium)；抗高血壓劑，諸如血管收縮素II拮抗劑，例如氯沙坦(losartan)、厄貝沙坦(irbesartin)、維沙坦(valsartan)、依普羅沙坦(eprosartan)、替米沙坦(telmisartan)、奧美沙坦(olmesartan)、美度米(medoxomil)、坎地沙坦(candesartan)及坎地沙坦酯(candesartan cilexetil)；血管收縮素I拮抗劑；血管收縮素轉化酶抑制劑，諸如賴諾普利(lisinopril)、依那普利(enalapril)、卡托普利(captopril)、

貝那普利(benazepril)、喹那普利(quinapril)、培哚普利(perindopril)、雷米普利(ramipril)及群多普利(trandolapril)；或A型或B型肉毒桿菌毒素。

本發明化合物可與以下藥劑結合使用：增效劑，諸如咖啡因、H2-拮抗劑、聚二甲矽氧烷、氫氧化鋁或氫氧化鎂；減充血劑，諸如羥甲唑啉(oxymetazoline)、腎上腺素、萘唑啉(naphazoline)、賽洛唑啉(xylometazoline)、環己丙甲胺(propylhexedrine)或左旋脫氧麻黃鹼；止咳劑，諸如咳美芬(caramiphen)、維靜寧(carbetapentane)或右甲嗎喃(dextromethorphan)；利尿劑；腸胃蠕動促進劑(prokinetic agent)，諸如甲氧氯普胺(metoclopramide)或多潘立酮(domperidone)；鎮靜型或非鎮靜型抗組織胺，諸如阿伐斯丁(acrivastine)、阿紮他丁(azatadine)、溴苯海拉明(bromodiphenhydramine)、溴非尼臘明(brompheniramine)、卡比沙明(carbinoxamine)、氯芬尼拉明(chlorpheniramine)、氯馬斯汀(clemastine)、右溴苯那敏(dexbrompheniramine)、右氯苯那敏(dexchlorpheniramine)、苯海拉明(diphenhydramine)、杜亞拉明(doxylamine)、洛拉他定(loratadine)、苯茚胺(phenindamine)、非尼拉敏(pheniramine)、苯托沙敏(phenyltoloxamine)、茶異丙嗪(promethazine)、比拉明(pyrilamine)、特非那丁(terfenadine)、曲普利啶(triprolidine)、苯腎上腺素(phenylephrine)、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)或假麻黃素(pseudoephedrine)。本發明化合物又可與止吐劑結合使用。

在本發明之一實施例中，本發明化合物與以下藥劑結合使用：抗偏頭痛劑，諸如麥角胺或二氫麥角胺；5-$HT_1$促效劑，尤其5-$HT_{1B/1D}$促效劑，尤其為舒馬曲坦、諾拉替坦、佐米曲普坦、依來曲普坦、阿莫曲普坦、夫羅曲坦、多尼普曲坦、阿維曲普坦(avitriptan)及利紮曲坦及其他血清素促效劑；及環加氧酶抑制劑，諸如選擇性環加氧酶-2抑制劑，尤其為洛菲考昔、依託考昔、塞內考昔、瓦德考昔或帕瑞考昔。

以上組合包括本發明化合物不僅與一種其他活性化合物而且與兩種或兩種以上其他活性化合物之組合。同樣，本發明化合物可與其他用於預防、治療、控制、改善本發明化合物所適用之疾病或病狀或降低該等疾病或病狀之風險的藥物組合使用。該等其他藥物可藉由其通常使用途徑以其通常用量與本發明化合物同時或依序投與。當本發明化合物與一或多種其他藥物同時使用時，除本發明化合物之外亦含有該等其他藥物之醫藥組合物較佳。因此，本發明之醫藥組合物包括除本發明化合物之外亦含有一或多種其他活性成分之醫藥組合物。

本發明化合物與其他活性成分之重量比可變化且將視各成分之有效劑量而定。通常，將使用各者之有效劑量。因此，舉例而言，當本發明化合物與另一藥劑組合時，本發明化合物與另一藥劑之重量比通常將在約1000:1至約1:1000或約200:1至約1:200範圍內。本發明化合物與其他活性成分之組合通常亦在上述範圍內，但在各種情況下，

應使用各活性成分之有效劑量。

在該等組合中，本發明化合物及其他活性劑可各別投與或連合投與。此外，一種成分之投與可在其他藥劑投與之前、同時或之後，且經相同或不同投藥途徑投與。

本發明化合物可藉由經口、非經腸(例如肌肉內、腹膜內、靜脈內、ICV、腦池內注射或輸注、皮下注射或植入)投與，藉由吸入噴霧、經鼻、經陰道、經直腸、舌下、經頰或局部投藥途徑投與，且可以單獨或一起調配成含有習知無毒性醫藥學上可接受之適合各投藥途徑之載劑、佐劑及媒劑的適合劑量單位調配物。除治療溫血動物外，本發明化合物有效用於人類。

用於投與本發明化合物之醫藥組合物可方便地以單位劑型呈現，且可藉由藥劑學技術中熟知之任一方法製備。所有方法均包括使活性成分與構成一或多種輔助成分(accessory ingredients)之載劑結合之步驟。通常，醫藥組合物係藉由均勻且密切地使活性成分與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者結合，及隨後(若必要)使產物成形為所需調配物製備。活性化合物以足以對病程或病狀產生所需作用之量包括於醫藥組合物中。如本文中所用，術語「組合物」意欲涵蓋包含指定量之指定成分的產物以及直接或間接由指定量之指定成分組合所產生的任何產品。

含有活性成分之醫藥組合物可呈適於經口使用之形式，例如錠劑、口含錠、含片、水性或油性懸浮液、分散性粉末或顆粒、乳液、溶液、硬膠囊或軟膠囊或糖漿或酏劑。

意欲經口使用之組合物可根據此項技術已知之用於製造醫藥組合物之任何方法製備，且該等組合物可含有一或多種選自由甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑組成之群之劑以提供醫藥學上美觀且可口之製劑。錠劑含有活性成分與適於製造錠劑的醫藥學上可接受之無毒賦形劑混合。舉例而言，該等賦形劑可為惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；成粒劑及崩解劑，例如玉米澱粉或海藻酸；黏結劑(binding agents)，例如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可未包衣，或其可藉由已知技術包衣以延遲在胃腸道中之崩解及吸收且藉此提供持續作用較長期間。舉例而言，可採用諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯之時間延遲物質。其亦可藉由美國專利4,256,108、4,166,452及4,265,874中描述之技術塗佈以形成用於控制釋放之滲透治療錠劑。口服錠劑亦可經調配用於立即釋放，諸如快速熔融錠劑或粉片(wafers)、快速溶解錠劑或快速溶解膜。

用於經口使用之調配物亦可呈硬明膠膠囊，其中活性成分與例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土之惰性固體稀釋劑混合，或呈軟明膠膠囊，其中活性成分與水或例如花生油、液體石蠟或橄欖油之油性介質混合。

水性懸浮液含有活性物質與適於製造水性懸浮液的賦形劑混合。該等賦形劑為懸浮劑，例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥基-丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮、黃著膠及阿拉伯膠；分散劑或濕潤劑可為天然存

在之磷脂，例如卵磷脂；或環氧烷與脂肪酸之縮合產物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯；或環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物，例如十七伸乙氧基鯨蠟醇；或環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇之偏酯的縮合產物，諸如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯；或環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇酐之偏酯的縮合產物，例如聚乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。水性懸浮液亦可含有一或多種例如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯之防腐劑、一或多種著色劑、一或多種調味劑及一或多種諸如蔗糖或糖精之甜味劑。

油性懸浮液可藉由使活性成分懸浮於例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油之植物油中，或懸浮於諸如液體石蠟之礦物油中來調配。油性懸浮液可含有增稠劑，例如蜂蠟、硬石蠟或十六醇。可添加甜味劑(諸如上述甜味劑)及調味劑以提供可口之口服製劑。該等組合物可藉由添加抗氧化劑(諸如抗壞血酸)來防腐。

適用於藉由添加水來製備水性懸浮液之可分散性粉末及顆粒劑提供活性成分與分散劑或潤濕劑、懸浮劑及一或多種防腐劑之混雜物。合適分散劑或濕潤劑及懸浮劑由以上已提及之試劑例示。亦可存在例如甜味劑、調味劑及著色劑之其他賦形劑。

本發明醫藥組合物亦可呈水包油乳液形式。油相可為植物油(例如橄欖油或花生油)或礦物油(例如液體石蠟)，或該等物質之混合物。合適乳化劑可為天然存在之膠，例如阿拉伯膠或黃著膠；天然存在之磷脂，例如大豆、卵磷

脂；及衍生自脂肪酸及己糖醇酐之酯或偏酯，例如脫水山梨糖醇單油酸酯；及該等偏酯與氧化乙烯之縮合產物，例如聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。乳液亦可含有甜味劑及調味劑。

糖漿及酏劑可與甜味劑，例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖一起調配。該等調配物亦可含有緩和劑(demulcent)、防腐劑以及調味劑及著色劑。

醫藥組合物可呈無菌可注射水性或油性懸浮液形式。此懸浮液可根據已知技術使用上文已提及之合適分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如為1,3-丁二醇溶液。可使用之可接受媒劑及溶劑為水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油習知用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可使用包括合成單甘油酯或二甘油酯之任何無刺激性不揮發性油。此外，諸如油酸之脂肪酸可用於製備可注射劑。

本發明化合物亦可以用於直腸投與藥物的栓劑形式來投與。該等組合物可藉由將藥物與合適無刺激性賦形劑混合來製備，該賦形劑在常溫下為固體，但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中熔融以釋放藥物。該等物質為可可脂及聚乙二醇。

對於局部使用，可使用含有本發明化合物之乳膏劑、軟膏劑、膠狀物、溶液或懸浮液及其類似物。類似地，經皮

貼片亦可用於局部投與。

本發明之醫藥組合物及方法可進一步包含如本文中所述之通常應用於治療上述病理學病狀之其他治療活性化合物。

在治療、預防、控制、改善需要拮抗CGRP受體活性之病狀或降低其風險時，適當劑量濃度將通常為約0.01至500毫克/公斤患者體重/天，其可以單次或多次劑量投與。合適劑量濃度可為每天每公斤約0.01 mg至250 mg，每天每公斤約0.05 mg至100 mg或每天每公斤約0.1 mg至50 mg。在該範圍內，劑量可為每天每公斤0.05 mg至0.5 mg、0.5 mg至5 mg或5 mg至50 mg。對於經口投與，組合物可以含有1.0至1000毫克活性成分，尤其1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0及1000.0毫克活性成分之錠劑形式提供以根據症狀調整待治療患者之劑量。可以每天1至4次之給藥方案投與化合物，或可每天投與1次或2次。

當治療、預防、控制、改善頭痛、偏頭痛、叢集性頭痛或本發明化合物適用之其他疾病或降低其風險時，通常在以約0.1毫克至約100毫克/公斤動物體重之日劑量投與本發明化合物(以單次日劑量或每天2次至6次之分次劑量或以持續釋放形式提供)時獲得令人滿意的結果。對於多數大型哺乳動物，總日劑量為約1.0毫克至約1000毫克，或約1毫克至約50毫克。在70公斤成年人情況下，總日劑量通常

為約7毫克至約350毫克。可調整此給藥方案以提供最佳治療反應。

然而，應理解，用於任何特定患者之特定劑量及給藥頻率均可改變，且將視多種因素而定，包括所用特定化合物之活性、該化合物之代謝穩定性及作用時長、年齡、體重、一般健康情況、性別、飲食、投藥模式及時間、排泄速率、藥物組合、特定病狀之嚴重性及經受治療之主體。

本發明化合物作為CGRP受體活性拮抗劑之效用可由此項技術中已知的方法證明。對$^{125}$I-CGRP與受體之結合之抑制作用及CGRP受體之功能性拮抗作用測定如下：

天然受體結合分析：基本上如所描述使$^{125}$I-CGRP與SK-N-MC細胞膜中之受體結合(Edvinsson等人, (2001) *Eur. J. Pharmacol.* **415**, 39-44)。簡言之，在含有10 pM $^{125}$I-CGRP及拮抗劑之1 mL結合緩衝液[10 mM HEPES pH 7.4，5 mM $MgCl_2$及0.2%牛血清白蛋白(BSA)]中培育細胞膜(25 μg)。在室溫下培育3小時後，藉由經以0.5%聚乙烯亞胺阻斷3小時之GFB玻璃纖維濾板(PerkinElmer)過濾來終止分析。過濾器用冰冷的分析緩衝液(10 mM HEPES，pH 7.4及5 mM $MgCl_2$)洗滌3次，接著使板風乾。添加閃爍流體(50 μL)且用Topcount(Packard Instrument)對放射性進行計數。使用Prism進行資料分析且使用鄭-普魯索夫方程(Cheng-Prusoff equation)測定$K_i$(Cheng及Prusoff (1973) *Biochem. Pharmacol.* **22**, 3099-3108)。

重組型受體：將人類CL受體(Genbank寄存編號L76380)

次選殖入表現載體pIREShyg2(BD Biosciences Clontech)中作為5'NheI及3'PmeI片段。將人類RAMP1(Genbank寄存編號AJ001014)次選殖入表現載體pIRESpuro2(BD Biosciences Clontech)中作為5'NheI及3'NotI片段。HEK 293細胞(人類胎腎細胞；ATCC #CRL-1573)培養於含有4.5 g/L葡萄糖、1 mM丙酮酸鈉及2 mM麩醯胺酸且補充有10%胎牛血清(FBS)、100單位/毫升青黴素(penicillin)及100 μg/mL鏈黴素(streptomycin)之DMEM中且維持在37℃及95%濕度下。藉由用含0.25%胰蛋白酶(含有0.1% EDTA)之HBSS處理對細胞進行繼代培養。藉由於75 $cm^2$燒瓶中使10 μg DNA與30 μg Lipofectamine 2000(Invitrogen)共轉染來產生穩定細胞株。使CL受體與RAMP1表現構築體等量共轉染。轉染後24小時，稀釋細胞且在第二天添加選擇性培養基(生長培養基+300 μg/mL潮黴素及1 μg/mL嘌呤黴素(puromycin))。利用FACS Vantage SE(Becton Dickinson)藉由單細胞沈積產生純系細胞株。生長培養基調節至150 μg/mL潮黴素及0.5 μg/mL嘌呤黴素以用於細胞繁殖。

重組型受體結合分析：表現重組型人類CL受體/RAMP1之細胞用PBS洗滌且於含有50 mM HEPES、1 mM EDTA及Complete™蛋白酶抑制劑(Roche)之收集緩衝液中收集。細胞懸浮液用實驗室均質器破裂且在48,000 g下離心以分離細胞膜。集結粒再懸浮於收集緩衝液加250 mM蔗糖中且在-70℃下儲存。對於結合分析，在室溫下使20 μg薄膜於含有10 pM $^{125}$I-hCGRP(GE Healthcare)及拮抗劑之1mL結

合緩衝液(10 mM HEPES，pH 7.4，5mM $MgCl_2$及0.2% BSA)中培育3小時。藉由經以0.05%聚乙烯亞胺阻斷之96孔GFB玻璃纖維濾板(PerkinElmer)過濾來終止分析。過濾器用冰冷的分析緩衝液(10 mM HEPES，pH 7.4及5 mM $MgCl_2$)洗滌3次。添加閃爍流體且用Topcount(Packard)對板進行計數。測定非特異性結合且將結合CPM資料與以下方程式非線性最小二乘法擬合測定表觀解離常數($K_i$)，進行資料分析：

$$Y_{觀測值}=\frac{(Y_{max}-Y_{min})(\%I_{max}-\%I_{min}/100)+Y_{min}+(Y_{max}-Y_{min})(100-\%I_{max}/100)}{1+([藥物]/K_i(1+[放射性標記]/K_d)^{nH}}$$

其中Y為觀測之CPM結合，$Y_{max}$為總結合計數，$Y_{min}$為非特異性結合計數，$(Y_{max}-Y_{min})$為特異性結合計數，$\%I_{max}$為最大抑制百分比，$\%I_{min}$為最小抑制百分比，放射性標記為探針且$K_d$為受體之放射性配位體之表觀解離常數(如由熱飽和實驗測定)。

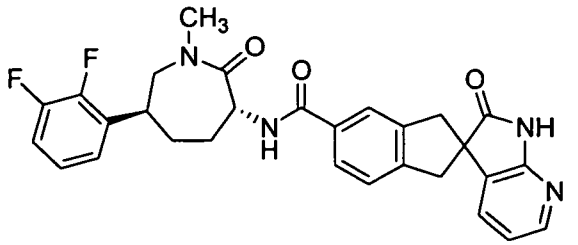
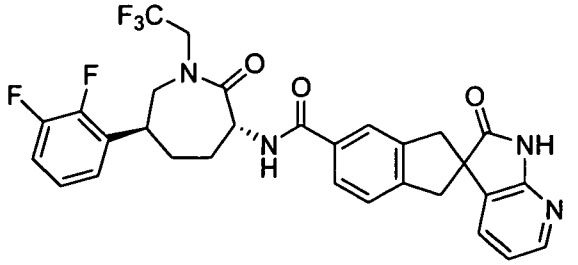
重組型受體功能性分析：細胞再懸浮於補充有1 g/L BSA及300 μM異丁基-甲基黃嘌呤之DMEM/F12(Hyclone)中。接著細胞以2,000個細胞/孔之密度塗於384孔板(Proxiplate Plus 384；509052761；Perkin-Elmer)中且與拮抗劑一起在37℃下培育30分鐘。接著人類α-CGRP添加至細胞中，最終濃度1.2 nM且在37℃下再培育20分鐘。在促效劑刺激後，根據製造商建議方案(HTRF cAMP動態2分析套組；62AM4PEC；Cisbio)使用兩步驟程序處理細胞以用於測定cAMP。使用標準曲線將原始數據轉換為cAMP濃

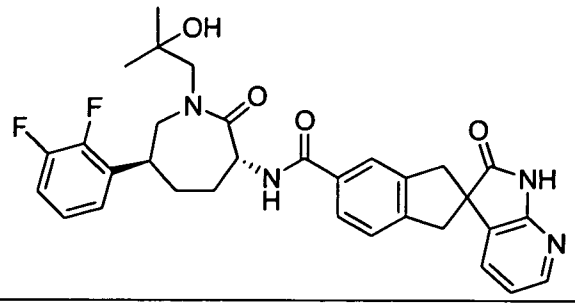
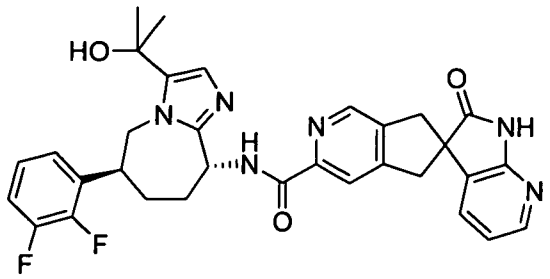
度，接著標繪劑量反應曲線且測定拐點(IP)值。

例示性本發明化合物之重組型受體結合分析中之例示性$K_i$值提供於下表中：

| 實例 | $K_i$(nM) |
|---|---|
| 1 | 0.067 |
| 3 | 0.067 |
| 4 | 0.015 |
| 5 | 0.017 |
| 6 | 0.21 |
| 11 | 0.25 |
| 17 | 0.055 |
| 26 | 0.093 |
| 30 | 0.14 |
| 31 | 0.17 |
| 33 | 0.011 |
| 34 | 0.066 |

美國專利第7,390,798號及美國公開案第2010/0179166號中揭示之類似物之CGRP結合資料展示於下表中：

| 化合物 | $K_i$(nM) |
|---|---|
| 來自US 7,390,798之實例8  | 7.4 |
| 來自US 7,390,798之實例9  | 1.9 |

| 化合物 | $K_i$(nM) |
|---|---|
| 來自US 7,390,798之實例10  | 1.7 |
| 來自US 2010/0179166之實例8  | 4.3 |

來自US 7,390,798之實例32具有次奈莫耳效能但在結構上與本文中所描述之本發明化合物不同。

本文中使用以下縮寫：

Me： 甲基

Et： 乙基

*t*-Bu： 第三丁基

Bu： 丁基

*i*-Pr： 異丙基

Ar： 芳基

Ph： 苯基

Bn： 苯甲基

Py： 吡啶基

Ac： 乙醯化物

OAc： 乙酸酯

DCE： 1,2-二氯乙烷

TFA： 三氟乙酸

TEA： 三乙胺

Boc： 第三丁氧基羰基

BOP： 六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲胺基)鏻

DIEA： *N,N*-二異丙基乙胺

HOBT： 1-羥基苯并三唑

EDC： *N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽

PyCIU： 氯二吡咯啶基碳鎓

*n*-BuLi： 正丁基鋰

HATU： 六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲鎓

EDTA： 乙二胺四乙酸

DMF： *N,N*-二甲基甲醯胺

HMDS： 六甲基二矽氮烷

THF： 四氫呋喃

DMSO： 二甲基亞碸

SEM： 2-三甲基矽烷基乙氧基甲基

SEMCl： 2-三甲基矽烷基乙氧基甲基氯

PBPB： 溴化過溴化吡錠

DMEM： 杜貝克改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium)(高葡萄糖)

FBS： 胎牛血清

BSA： 牛血清白蛋白

PBS： 磷酸鹽緩衝鹽水

HEPES： *N*-(2-羥基乙基)哌嗪-*N'*-(2-乙烷磺酸)

min： 分鐘

h： 小時

aq： 水性

HPLC： 高效液相層析

LCMS： 液相層析-質譜分析

SFC： 超臨界流體層析

NMP： 1-甲基-2-吡咯啶酮

DMA： *N,N*-二甲基乙醯胺

NBS： *N*-溴丁二醯亞胺

dppf： 1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵

dba： 二苯亞甲基丙酮

Ms： 甲烷磺醯基

*p*-Ts： 4-甲苯磺醯氯

trisyl： 2,4,6-三異丙基苯磺醯基

DMAP： 4-(二甲胺基)吡啶

製備本發明化合物之方法說明於以下流程及實例中。起始物質係根據此項技術中已知之程序或如本文中說明來製備。

本發明化合物可根據以下流程及特定實例或其改良方法使用易於獲得之起始物質、試劑及習知合成程序容易地製備。在該等反應中，亦可能利用一般熟習此項技術者自身已知但未更詳細提及之變體。熟習此項技術者可由查看以

下流程容易地理解及瞭解用於製備本發明主張之化合物之一般程序。

雖然已參考本發明之某些特定實施例描述及說明本發明，但熟習此項技術者應瞭解，可在不偏離本發明之精神及範疇下對程序及方案做出各種改變、變化、修改、取代、刪除或添加。舉例而言，由於使用上述本發明化合物治療任何適應症之哺乳動物之反應性的變化，除上文中闡述之特定劑量以外的有效劑量亦可適用。同樣，所觀測到的特定藥理學反應可根據且視所選擇之特定活性化合物或是否存在本發明之醫藥學載劑，以及調配物類型及所用投藥方式而改變，且根據本發明之目標及實務而涵蓋結果中之該等預期變化或差異。因此本發明意欲由下文之申請專利範圍之範疇界定且該等申請專利範圍得以廣泛合理地解釋。

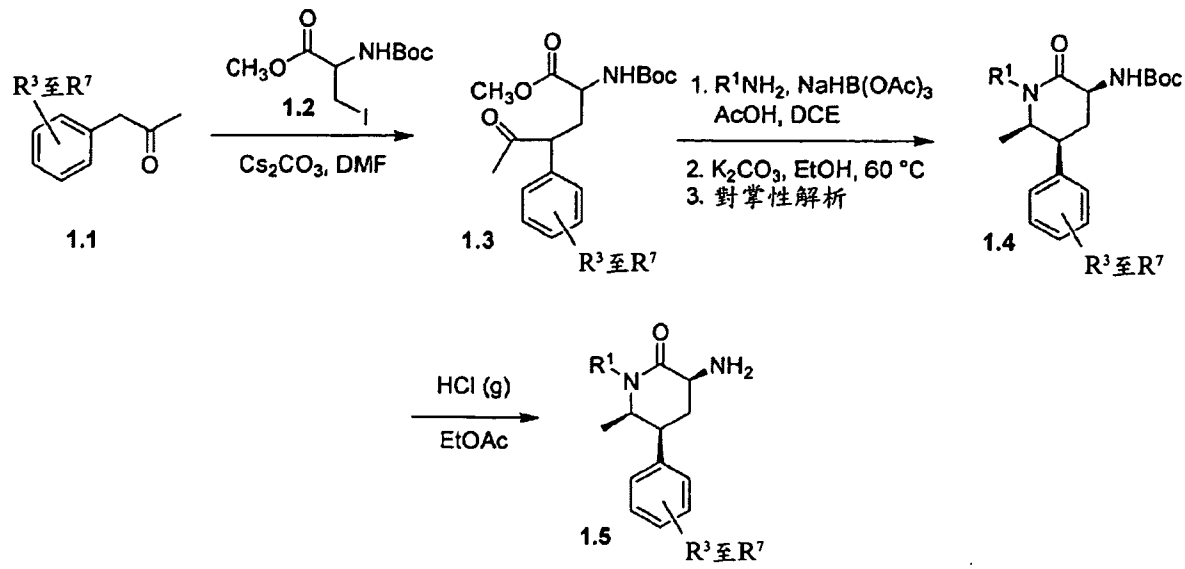
## 反應流程

本發明化合物可根據以下流程及特定實例或其改良方法使用易於獲得之起始物質、試劑及習知合成程序容易地製備。在該等反應中，亦可能利用一般熟習此項技術者自身已知但未更詳細提及之變體。熟習此項技術者可由查看以下流程容易地理解及瞭解用於製備本發明主張之化合物之一般程序。

流程1說明用於製備本發明化合物之3-胺基六氫吡啶酮型中間物**1.5**之製備途徑。可使用碘基丙胺酸衍生物**1.2**在鹼性條件下烷基化芳基丙酮**1.1**以製備酮酯**1.3**。相繼進行

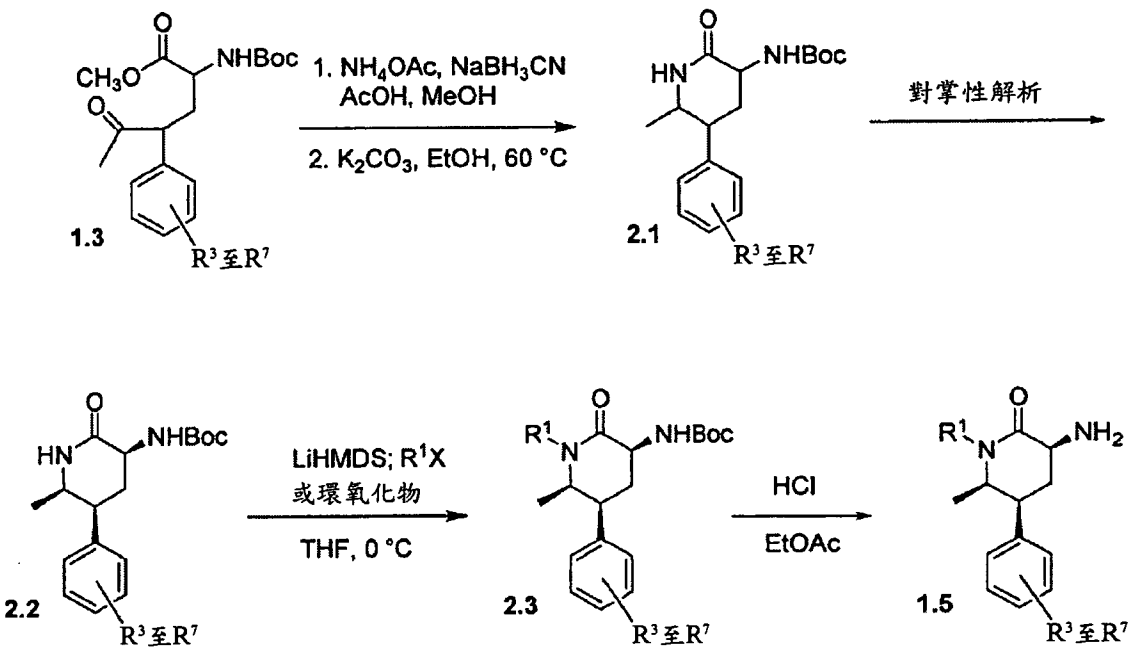
還原性胺化作用以及環化及差向異構化反應得到呈外消旋混合物形式之主要經順式取代之內醯胺**1.4**。使用(例如)正相液相層析進行對掌性解析且於EtOAc中用HCl移除Boc保護基得到呈鹽酸鹽形式之3-胺基六氫吡啶酮**1.5**。

**流程1**



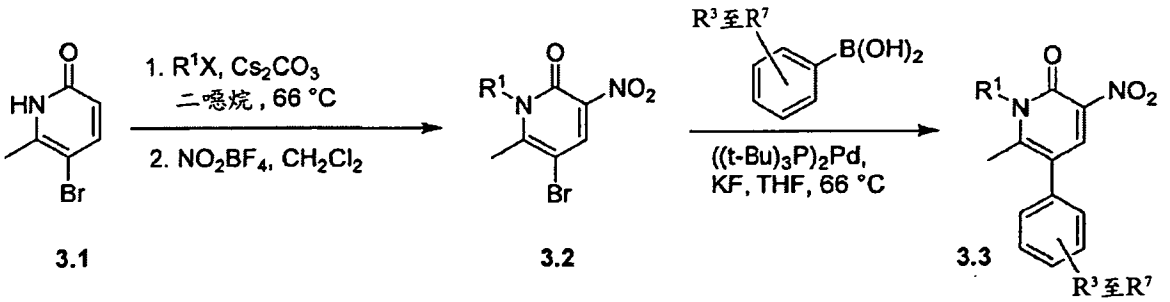

製備3-胺基六氫吡啶酮型中間物**1.5**之替代性程序展示於流程2中。用氨進行酮酯**1.3**之還原性胺化作用，接著進行差向異構化反應得到呈主要經順式取代之外消旋混合物形式之**2.1**。對映異構體之對掌性解析產生**2.2**。與(例如)LiHMDS鹼及烷基鹵化物或環氧化物一起進行*N*-烷基化作用得到**2.3**。接著用HCl移除Boc保護基得到呈鹽酸鹽形式之**1.5**。

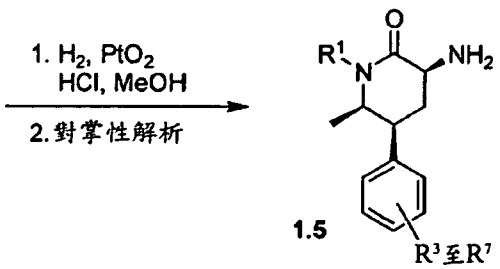
## 流程 2




製備3-胺基六氫吡啶酮型中間物**1.5**之第三方法展示於流程3中。使用碳酸銫鹼及烷基鹵化物進行5-溴-6-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(**3.1**)之N-烷基化作用，接著進行硝化反應得到**3.2**。接著與芳基硼酸一起進行鈀催化之交叉偶合得到**3.3**。使用氧化鉑在酸性條件下進行氫化作用且主要經順式取代之外消旋產物混合物之對掌性解析產生呈單一對映異構體形式之**1.5**。

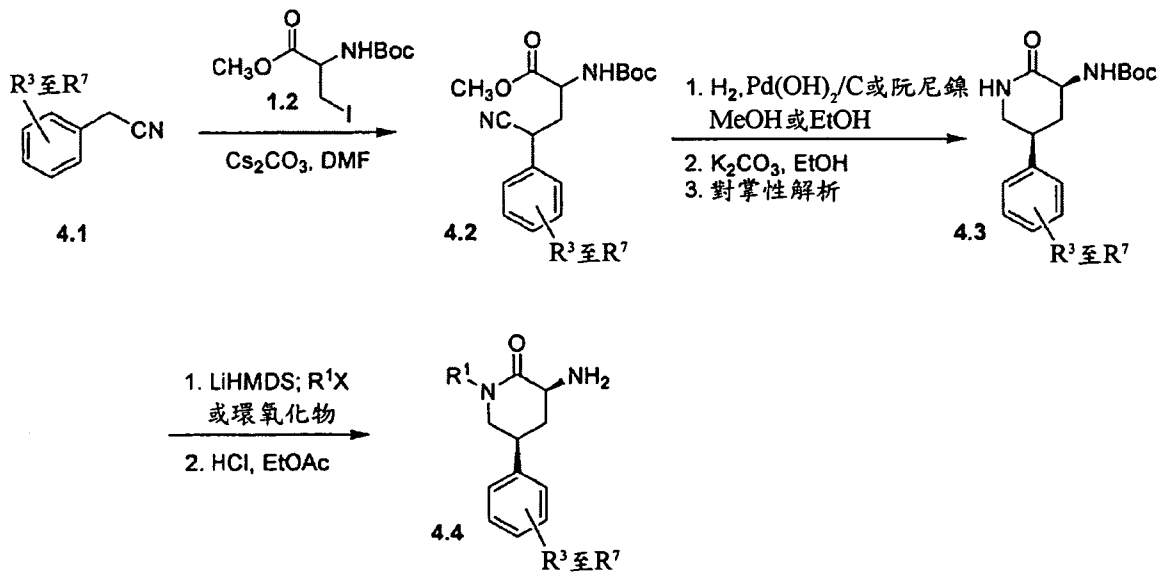
## 流程 3






製備4-胺基六氫吡啶酮型中間物**4.4**之合成途徑展示於流程4中。可使用碘基丙胺酸衍生物**1.2**在鹼性條件下烷基化芳基乙腈**4.1**以製備氰基酯**4.2**。使用氫及氫氧化鈀/碳或阮尼鎳(Raney nickel)進行還原性環化，進行差向異構化作用及對掌性解析得到呈單一對映異構體形式之順內醯胺**4.3**。接著進行*N*-烷基化作用且移除Boc保護基得到呈鹽酸鹽形式之**4.4**。

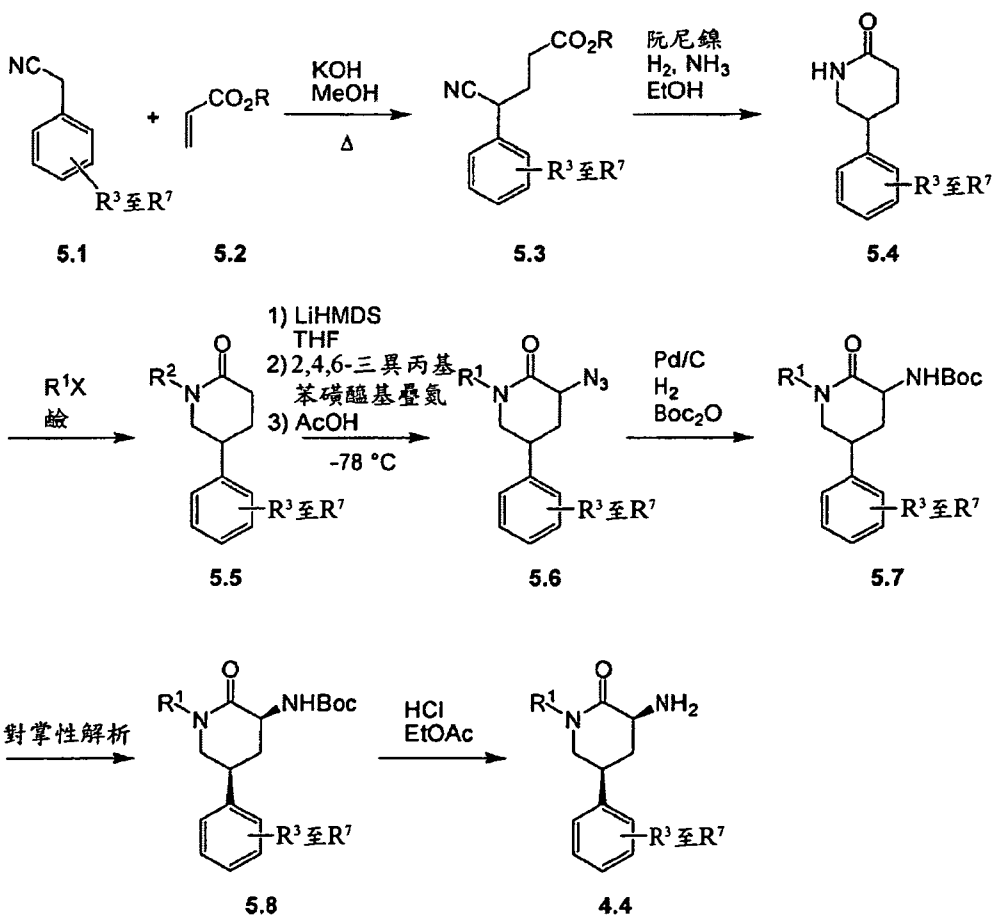
**流程4**




流程5說明製備3-胺基六氫吡啶酮型中間物**4.4**之替代性途徑。芳基乙腈**5.1**可與丙烯酸酯**5.2**一起在高溫下縮合產生4-氰基丁酸酯**5.3**。使用阮尼鎳催化劑及氨之乙醇溶液進行腈**5.3**之氫化作用得到相應胺產物，其通常就地環化產生六氫吡啶酮**5.4**。可由熟習有機合成技術者已知的多種

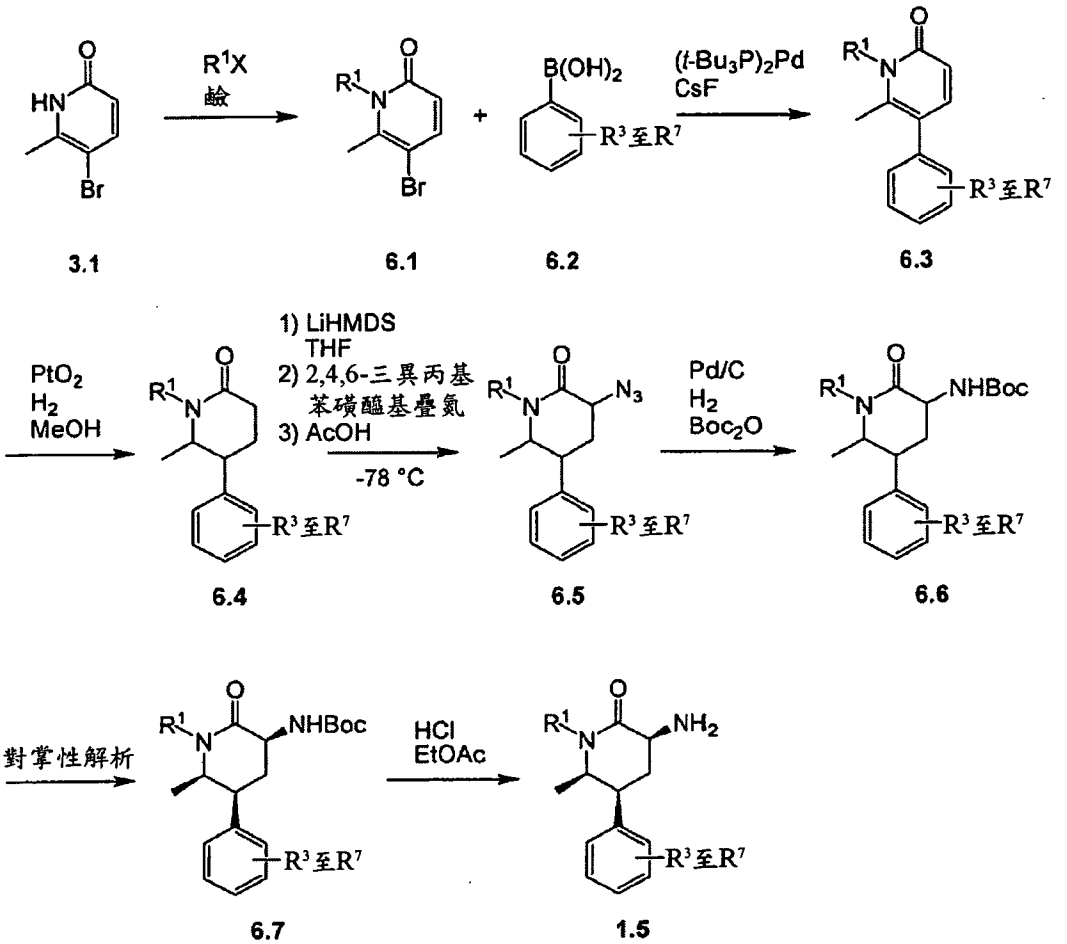
方法實現內醯胺**5.4**之*N*-烷基化作用，條件之精確選擇受烷化劑$R^1X$之性質影響。可使用與Evans及合作者所描述(Evans等人, (1990) *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 4011-4030)類似之方法對所得經取代之內醯胺**5.5**進行親電子疊氮化作用以產生呈非對映異構體之混合物形式的疊氮化合物**5.6**，其可由層析分離。可在二碳酸二-第三丁酯存在下藉由催化氫化反應來還原所需疊氮化合物**5.6**之順式非對映異構體得到相應Boc保護之胺**5.7**，且使用對掌性HPLC或SFC分離對映異構體產生(3*S*,5*S*)-異構體**5.8**。最終，進行標準去保護得到呈鹽酸鹽形式之所需3-胺基六氫吡啶酮中間物**4.4**。

**流程5**



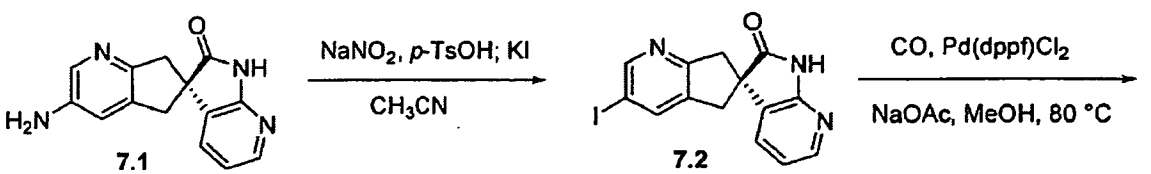
另一種製備相關3-胺基六氫吡啶酮中間物之方法(其尤其適用於製備3-胺基-6-甲基-5-芳基六氫吡啶-2-酮，諸如**1.5**)概述於流程6中。可藉由在鹼性條件下用合適親電子劑($R^1X$)處理使吡啶2-(1*H*)-酮**3.1**轉化為*N*取代之吡啶酮**6.1**。接著吡啶酮**6.1**可與硼酸**6.2**一起進行鈴木偶合(Suzuki coupling)，且可使用例如氧化鉑(IV)催化劑氫化所得5-芳基吡啶酮**6.3**得到相應5-芳基六氫吡啶酮**6.4**，其通常主要以順式異構體形式獲得。此外，可使用與流程5中所描述類似之方法進行六氫吡啶酮**6.4**之加工。特定地，可相繼進行親電子疊氮化作用以及一鍋式還原及Boc保護得到胺基甲酸酯**6.6**，且可使用對掌性層析獲得所需對映異構體。在一些情況下，可在粗產物之矽膠層析後將所需疊氮化合物**6.5**之非對映異構體分離為(3*S*,5*S*,6*R*)-異構體及(3*R*,5*R*,6*S*)-異構體之外消旋混合物，且可如流程6中概述加工此混合物。在其他情況下，使疊氮化合物**6.5**之非對映異構體之混合物轉化為相應胺基甲酸酯**6.6**可能有利。可在鹼性條件(諸如含碳酸鉀之EtOH)下使胺基甲酸鹽**6.6**非對映異構體之混合物差向異構化以得到顯著富集所需(3*S*,5*S*,6*R*)-異構體及(3*R*,5*R*,6*S*)-異構體之混合物，可如本文中概述進一步純化以獲得相關對映異構體。

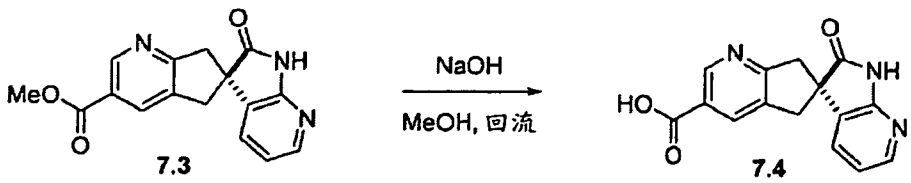
## 流程6




氮雜羥吲哚吡啶酸中間物7.4之合成途徑展示於流程7中。進行胺基吡啶7.1(其製備方法描述於WO 2008/020902中)之重氮化作用，接著用碘化鉀處理得到碘化物7.2。接著於甲醇中進行鈀催化之羰基化作用得到酯7.3，其可用氫氧化鈉皂化產生7.4。

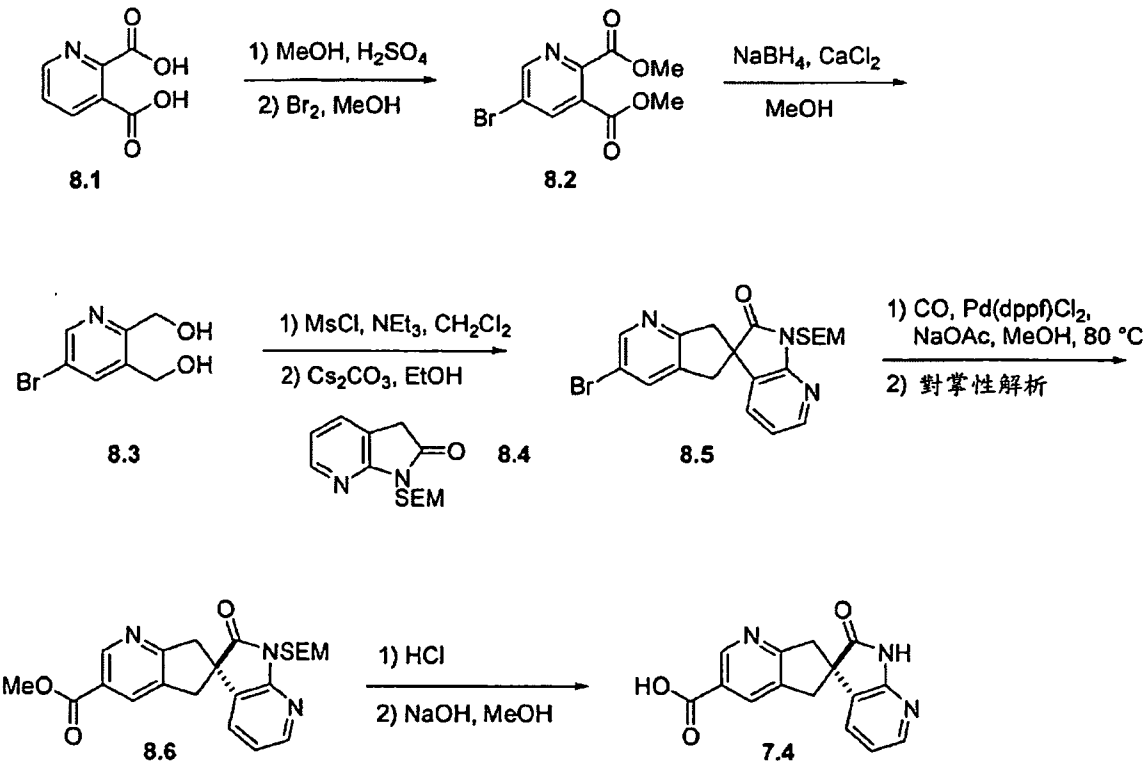
## 流程7






氮雜羥吲哚吡啶酸中間物**7.4**之替代性合成法展示於流程8中。進行二元酸**8.1**之酯化，接著進行溴化得到**8.2**。接著用硼氫化鈉還原得到二醇**8.3**。用由**8.3**產生之雙甲磺酸酯(bismesylate)對受保護之氮雜羥吲哚**8.4**進行烷基化作用得到螺環**8.5**。於甲醇中進行鈀催化之羰基化作用，接著進行對掌性解析得到呈單一對映異構體形式之酯**8.6**。在酸性條件下移除SEM保護基且接著使用氫氧化鈉進行酯之水解得到**7.4**。

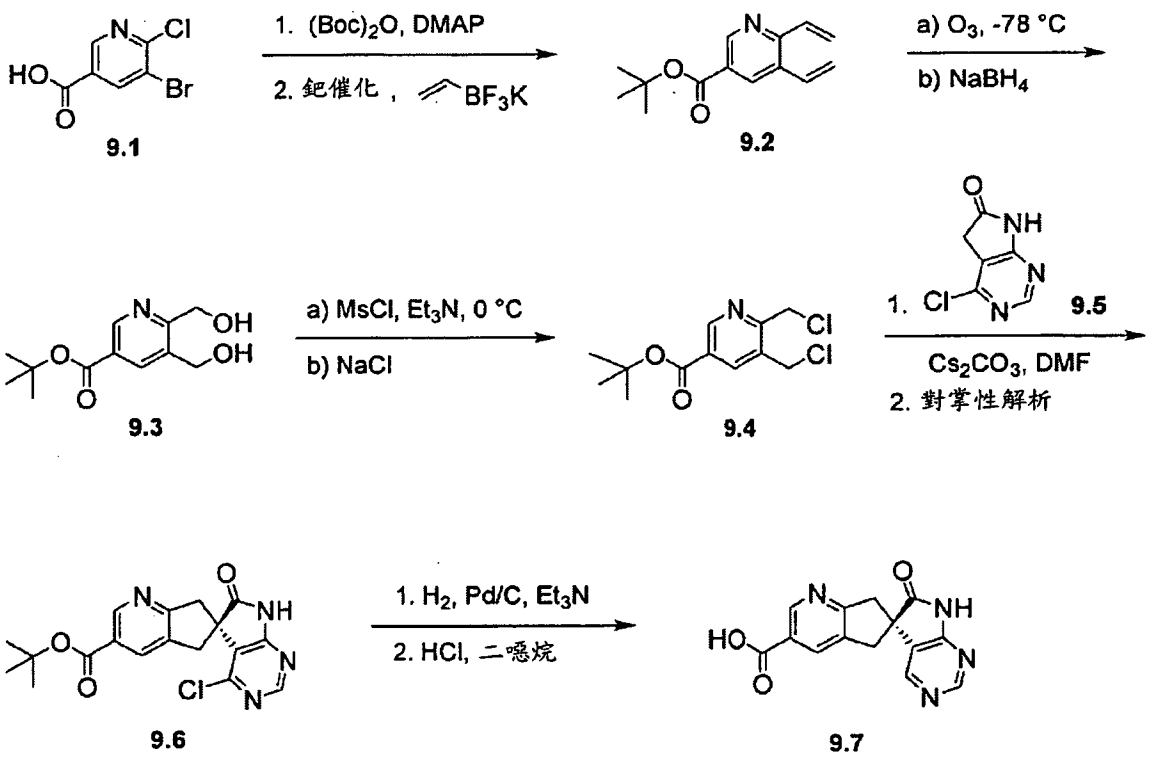
**流程8**




二氮雜羥吲哚羧酸中間物**9.7**之合成途徑展示於流程9中。進行酸**9.1**之酯化，接著在鈀催化作用下進行乙烯化

作用得到二乙烯基吡啶**9.2**。用硼氫化物進行臭氧分解，接著進行還原處理得到二醇**9.3**。在甲磺醯化且用氯化鈉處理後，可在鹼性條件下用羥吲哚**9.5**使所得二氯中間物**9.4**烷基化，在對映異構體之對掌性解析後得到螺環**9.6**。在緩衝氫化作用條件下進行脫氯且進行酸性去保護得到酸**9.7**。

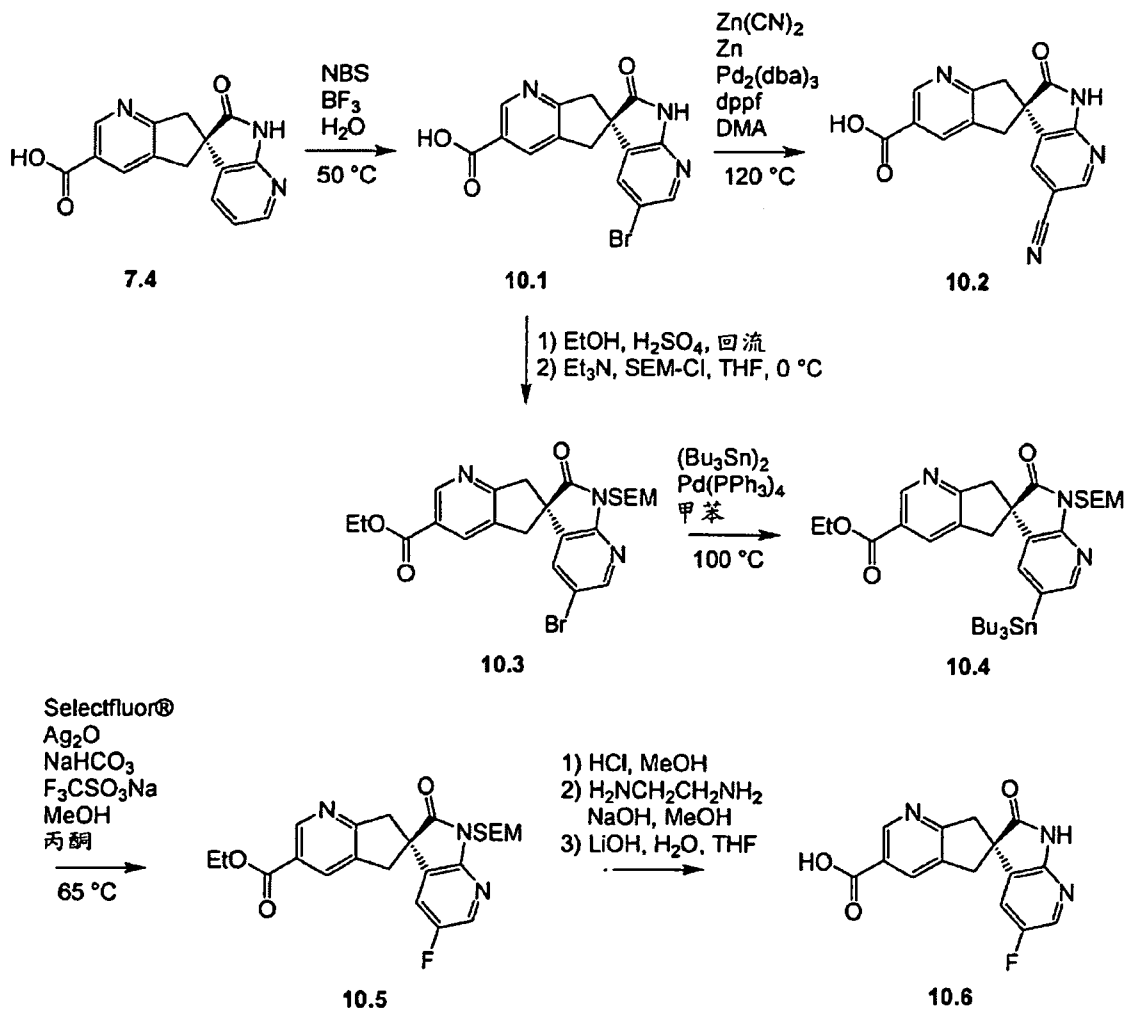
**流程9**




可使用有良好先例可循之方法製備本文中所描述之中間物之有效衍生物。流程10中說明兩個實例，其中氮雜羥吲哚中間物**7.4**轉化為相應腈衍生物**10.2**及氟衍生物**10.6**，其均可用於製備本發明化合物。用含*N*-溴丁二醯亞胺之二水合三氟化硼對**7.4**進行溴化得到溴衍生物**10.1**，如所示，其可使用氰化鋅及鈀催化劑轉化為所需腈**10.2**。或者，可在標準條件下脫除溴化物**10.1**之保護基，得到酯**10.3**，且酯

**10.3**可使用雙(三丁基錫)及鈀催化劑轉化為相應三丁基錫烷類似物**10.4**。可利用Selectfluor®[雙(四氟硼酸)*N*-氯甲基-*N'*-氟三伸乙基二銨]在Ritter及同事描述之銀催化條件(Tang等人, (2010) *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 12150-12154)下使三丁基錫烷衍生物**10.4**轉化為氟化物**10.5**。最終，移除SEM保護基且進行皂化作用得到所需氟氮雜羥吲哚**10.6**。

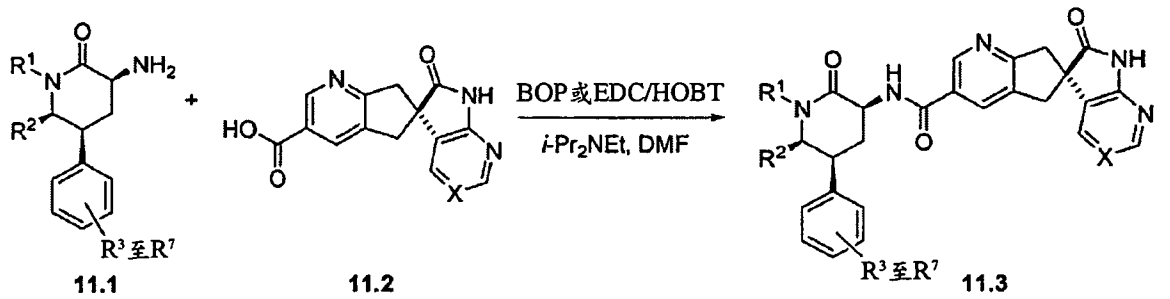
**流程10**




流程11說明可用於使3-胺基六氫吡啶酮中間物(諸如**11.1**)與羧酸中間物**11.2**偶合產生(在此情況下)醯胺**11.3**之條件。該等標準偶合條件為用於製備本發明化合物之方法

之代表。

**流程11**




11.1 11.2 11.3

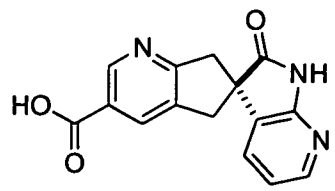
在一些情況下，可使用熟習有機合成技術者熟知的各種保護基策略以製備本發明之特定化合物。

應理解，亦可使用替代性方法合成該等關鍵中間物。舉例而言，可利用外消旋反應程序，接著在適當步驟進行對掌性分離以產生本發明化合物。試劑、溶劑、溫度及其他反應條件之精確選擇視所欲產物之性質而定。在一些情況下，可使用適當保護基策略。

在一些情況下，最終產物可經進一步改質，例如藉由操作取代基。該等操作可包括(但不限於)熟習此項技術者通常已知的還原、氧化、烷基化、醯化及水解反應。

在一些情況下，可改變執行前述反應流程之次序以促進反應或避免不良反應產物。此外，可使用多種保護基策略以促進反應或避免不良反應產物。提供以下實例使得可更全面地理解本發明。該等實例僅為說明性且不應視為以任何方式限制本發明。

**中間物1**



**(6*S*)-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸**

可由如下文描述之方法I或方法II製備標題化合物。

方法I：

**步驟A：(6*S*)-3-碘基-5,7-二氫螺[環戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-2'(1'*H*)-酮**

在23℃下經5分鐘向(*6S*)-3-胺基-5,7-二氫螺[環戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2'(1'H)-酮(根據WO 2008/020902中描述之程序製備，66.0 g，262 mmol)及對甲苯磺酸(149 g，785 mmol)於乙腈(650 mL)中之溶液中逐滴添加亞硝酸鈉(36.1 g，523 mmol)於水(20 mL)中之溶液。攪拌30分鐘後，經5分鐘添加碘化鉀(109 g，654 mmol)於水(20 mL)中之溶液。在23℃下攪拌所得混合物40分鐘，接著用水(1 L)稀釋且藉由在攪拌下添加固體NaOH(33.0 g，824 mmol)鹼化。藉由添加10%硫代硫酸鈉水溶液且再攪拌30分鐘來還原碘副產物。藉由過濾收集固體，用水洗滌且在氮氣氛圍下乾燥得到標題化合物，其在未經進一步純化下使用。MS: *m/z*=363.9 (M+1)。

**步驟B：(6*S*)-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸甲酯**

在23℃下將(6*S*)-3-碘基-5,7-二氫螺[環戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2'(1'H)-酮(51.0 g，140 mmol)、乙酸鈉(23.0 g，281 mmol)及二氯1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵鈀(II)二氯甲烷加合物(2.9 g，3.5 mmol)於MeOH(560 mL)中之溶液加壓至120 psi CO且接著在80℃下伴隨攪拌加熱12小時。反應混合物用水(1 L)稀釋，且藉由過濾收集沈澱，用水洗滌且在氮氣氛圍下乾燥得到標題化合物，其在未經進一步純化下使用。MS: *m/z*=296.1 (M+1)。

**步驟C：(6*S*)-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸**

在回流下加熱(6*S*)-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酸甲酯(30.0 g，102 mmol)及6 N氫氧化鈉水溶液(50.8 mL，305 mmol)於MeOH(920 mL)中之混合物1小時。冷卻混合物至23℃，接著用1 N鹽酸水溶液酸化至約pH 6，產生黑色沈澱，藉由過濾移除黑色沈澱。在減壓下濃縮濾液至約100 mL體積且接著分配於水(500 mL)與2-甲基四氫呋喃(2-MeTHF，250 mL)之間。水層用2-MeTHF(5×250 mL)萃取，且合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮得到標題化合物。MS: *m/z*=282.0 (M+1)。

方法II：

**步驟A：5-溴吡啶-2,3-二甲酸二甲酯**

經10分鐘向吡啶-2,3-二甲酸(5.00 kg，29.9 mol)於甲醇(50 L)中之懸浮液中緩慢添加濃硫酸(1 L，18.7 mol)從而

溶解懸浮液。在回流下加熱所得混合物48小時接著冷卻至40℃。經2小時緩慢添加1 kg份的溴(8.0 kg，50 mol)，保持溫度低於55℃。接著在55℃下加熱反應混合物24小時，冷卻至50℃且經1小時緩慢添加1 kg份的額外$Br_2$(4.0 kg，25 mol)，保持溫度低於55℃。在55℃下加熱反應混合物24小時，濃縮至最小體積(內部溫度約30℃，溶液可能偶而起泡沫)，接著用乙酸異丙酯(50 L)稀釋且相繼用亞硫酸鈉飽和水溶液(3×20 L)(最終萃取物為約pH 8)及水(20 L)洗滌。濃縮有機層至約15 L，接著用庚烷(40 L)稀釋。在23℃下攪拌所得漿料24小時。過濾固體，用庚烷(10 L)洗滌且乾燥得到標題化合物。

**步驟B：(5-溴吡啶-2,3-二基)二甲醇**

經30分鐘向預先冷卻至0℃之5-溴吡啶-2,3-二甲酸二甲酯(20 g，73 mmol)於乙醇(460 mL)中之溶液中分批添加硼氫化鈉(15.9 g，420 mmol)。在0℃下緩慢添加150 mL氯化鈣(23.3 g，209 mmol)溶液且使反應混合物升溫至23℃並攪拌隔夜。藉由緩慢添加2 N鹽酸水溶液(230 mL，460 mmol)淬滅過量硼氫化鈉，接著在23℃下攪拌2小時。濃縮混合物至乾燥。碳酸氫鈉飽和水溶液添加至殘餘物中直至達到約pH 7。水性混合物用2-甲基四氫呋喃(4×200 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，接著用4 N HCl之二噁烷溶液(25 mL，100 mmol)處理。過濾所得固體，用2-甲基四氫呋喃洗滌且乾燥得到呈鹽酸鹽狀之標題化合物。MS: $m/z$=218.1 (M+1)。

**步驟C：二甲烷磺酸(5-溴吡啶-2,3-二基)二甲烷二基酯**

在0℃下用三乙胺(37.1 mL，266 mmol)處理(5-溴吡啶-2,3-二基)二甲醇鹽酸鹽(12.9 g，59.2 mmol)於四氫呋喃(400 mL)中之漿料。向所得混合物中分批添加甲烷磺酸酐(30.9 g，177 mmol)，保持溫度低於5℃。在0℃下攪拌反應混合物1小時，接著分配於碳酸氫鈉飽和水溶液(500 mL)與乙酸乙酯(500 mL)之間。有機層用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮得到標題化合物。MS: *m/z*=376.0 (M+1)。

**步驟D：3-溴-1'-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-5,7-二氫螺[環戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-2'(1'*H*)-酮**

在23℃下向1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1,3-二氫-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮(根據WO 2008/020902中描述之程序製備，14.0 g，53.0 mmol)及碳酸銫(49.0 g，150 mmol)於乙醇(500 mL)中之混合物中添加二甲烷磺酸(5-溴吡啶-2,3-二基)二甲烷二基酯(17.0 g，45.4 mmol)，且攪拌所得混合物20小時。濃縮反應混合物，接著分配於乙酸乙酯(500 mL)與水(500 mL)之間。有機層經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘餘物經矽膠層析(起初庚烷，步進至100% EtOAc)純化得到標題化合物。MS: *m/z*=448.1 (M+1)。

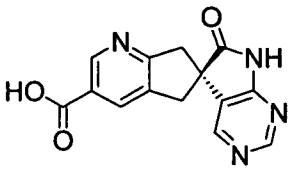
**步驟E：(6*S*)-2'-側氧基-1'-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸甲酯**

將3-溴-1'-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-5,7-二氫螺[環戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2'(1'H)-酮(22.0 g，49.3 mmol)、$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$(2.012 g，2.46 mmol)及乙酸鈉(8.1 g，99 mmol)於甲醇(150 mL)中之混合物加壓至300 psi一氧化碳且接著在85℃下加熱72小時。冷卻反應混合物，接著濃縮。殘餘物經矽膠層析(起初庚烷，步進至100% EtOAc)純化得到呈外消旋混合物狀之標題化合物。MS: *m/z*=426.1 (M+1)。藉由超臨界流體層析(SFC)(使用ChiralPak® AD-H管柱且用含40%乙醇之$CO_2$(0.05%二乙胺作為改質劑)溶離)解析對映異構體得到標題化合物，其作為第二對映異構體溶離出。

**步驟F：(6*S*)-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸**

用氯化氫氣體使(6*S*)-2'-側氧基-1'-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酸甲酯(238 g，559 mmol)於甲醇(2 L)中之溶液飽和，使溫度升至55℃。冷卻反應混合物至23℃，攪拌20小時，接著濃縮。10 N氫氧化鈉水溶液(400 mL，4 mol)添加至殘餘物於甲醇(2 L)中之溶液中且在回流下加熱所得混合物2小時。冷卻溶液至23℃且用濃HCl調節至pH 3。過濾所得固體，相繼用水及庚烷洗滌且乾燥，得到標題化合物。MS: *m/z*=282.2 (M+1)。

**中間物2**



**(6*S*)-6'-側氧基-5,6',7,7'-四氫螺[環戊二烯并[*b*]吡啶-6,5'-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶]-3-甲酸**

**步驟A：5-溴-6-氯吡啶-3-甲酸第三丁酯**

向5-溴-6-氯菸鹼酸(25.0 g，106 mmol)於四氫呋喃(1.06 L)中之溶液中相繼添加二碳酸二-第三丁酯(69.2 g，317 mmol)及4-二甲胺基吡啶(12.9 g，106 mmol)。16小時後，混合物用水稀釋且添加鹽酸水溶液(106 mL，1 M，106 mmol)。混合物用乙酸乙酯(3×)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(3×)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(100%二氯甲烷→10%甲醇/二氯甲烷)純化得到標題化合物。MS: *m*/*z*=294.1 (M+1)。

**步驟B：5,6-二乙烯基吡啶-3-甲酸第三丁酯**

向5-溴-6-氯吡啶-3-甲酸第三丁酯(24.0 g，82.0 mmol)於乙腈(615 mL)及水(205 mL)中之溶液中添加乙烯基三氟硼酸鉀(33.0 g，246 mmol)及三苯基膦-3,3',3"-三磺酸三鈉鹽(4.20 g，7.38 mmol)。相繼添加二異丙基胺(88.0 mL，615 mmol)及乙酸鈀(II)(0.553 g，2.46 mmol)。加熱混合物至75℃。16小時後，冷卻混合物至環境溫度且添加飽和碳酸氫鈉。混合物用二氯甲烷(3×)洗滌且合併之有機物用水、鹽水洗滌且經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析

(100%二氯甲烷→5%甲醇/二氯甲烷)純化得到標題化合物。MS: *m/z*=232.3 (M+1)。

**步驟C：5,6-雙(羥甲基)吡啶-3-甲酸第三丁酯**

在-78℃下向5,6-二乙烯基吡啶-3-甲酸第三丁酯(19.0 g，82 mmol)於二氯甲烷(821 mL)中之溶液中添加臭氧氣體。臭氧鼓泡通過溶液直至飽和(1小時)。接著使氮氣鼓泡通過溶液。混合物用甲醇(821 mL)稀釋且添加硼氫化鈉(7.77 g，205 mmol)。15分鐘後，混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液淬滅且用二氯甲烷(3×)洗滌。合併之有機物用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(100%二氯甲烷→15%甲醇/二氯甲烷)純化得到標題化合物。MS: *m/z*=240.3 (M+1)。

**步驟D：5,6-雙(氯甲基)吡啶-3-甲酸第三丁酯**

在0℃下向5,6-雙(羥甲基)吡啶-3-甲酸第三丁酯(5.87 g，24.5 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(146 mL)中之溶液中相繼添加三乙胺(13.7 mL，98 mmol)及甲烷磺酸酐(12.8 g，73.6 mmol)。15分鐘後，添加水(29.2 mL)及氯化鈉(8.60 g，147 mmol)且使混合物升溫至環境溫度。16小時後，添加碳酸氫鈉飽和水溶液且混合物用乙酸乙酯(3×)萃取。合併之有機物相繼用水(3×)及鹽水(3×)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(100%二氯甲烷→10%甲醇/二氯甲烷)純化得到標題化合物。MS: *m/z*=276.2 (M+1)。

**步驟E：(6*S*)-4'-氯-6'-側氧基-5,6',7,7'-四氫螺[環戊二烯并**

**[*b*]吡啶-6,5'-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶]-3-甲酸第三丁酯**

向5,6-雙(氯甲基)吡啶-3-甲酸第三丁酯(1.80 g，6.52 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(93.0 mL)中之溶液中添加4-氯-5,7-二氫-6*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮(1.80 g，10.62 mmol)、碳酸銫(3.65 g，11.21 mmol)及溴化鈉(0.671 g，6.52 mmol)。30分鐘後，添加碳酸氫鈉飽和水溶液且混合物用乙酸乙酯(3×)洗滌。合併之有機物用水(3×)、鹽水(3×)洗滌且經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(100%二氯甲烷→10%甲醇/二氯甲烷)純化，接著藉由矽膠層析(100%二氯甲烷→30%乙酸乙酯/二氯甲烷)進行第二次純化得到呈外消旋混合物狀之標題化合物。使用10 cm ChiralPak® AD管柱(含有0.1%二乙胺之60% EtOH/己烷)藉由使用HPLC對掌性分離個別對映異構體得到標題化合物，其作為第一溶離對映異構體。MS: *m*/*z*=373.2 (M+1)。

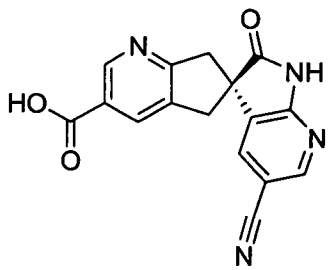
**步驟F：(6*S*)-6'-側氧基-5,6',7,7'-四氫螺[環戊二烯并[*b*]吡啶-6,5'-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶]-3-甲酸第三丁酯**

向(6*S*)-4'-氯-6'-側氧基-5,6',7,7'-四氫螺[環戊二烯并[b]吡啶-6,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-3-甲酸第三丁酯(200 mg，0.537 mmol)於無水乙酸乙酯(5.37 mL)中之溶液中添加三乙胺(299 μL，2.15 mmol)及鈀/碳(571 mg，10%，0.537 mmol)。反應物置放於Parr裝置上50 psi氫氣下。16小時後，在氮氣氛圍下經Celite®過濾反應混合物，用乙酸乙酯洗滌。濃縮濾液得到標題化合物以及1當量三乙胺鹽酸鹽。MS: *m*/*z*=339.3 (M+1)。

**步驟G：(6*S*)-6'-側氧基-5,6',7,7'-四氫螺[環戊二烯并[*b*]吡啶-6,5'-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶]-3-甲酸**

向含有1當量三乙胺鹽酸鹽(來自先前步驟)之固體(6*S*)-6'-側氧基-5,6',7,7'-四氫螺[環戊二烯并[b]吡啶-6,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-3-甲酸第三丁酯(255 mg，0.536 mmol)中添加鹽酸溶液(20 mL，4 M於二噁烷中)。16小時後，濃縮混合物得到呈雙鹽酸鹽狀之標題化合物及1當量三乙胺鹽酸鹽。MS: *m*/*z*=283.2 (M+1)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO): δ 11.75 (s, 1H); 9.50 (s, 1H); 8.90 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.20 (s, 1H); 3.50-3.40 (m, 4H)。

**中間物3**




**(6*S*)-5'-氰基-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸**

**步驟A：(6*S*)-5'-溴-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸**

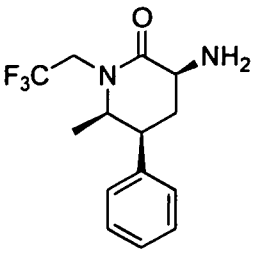
向經攪拌之(6*S*)-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酸(於中間物1中描述)(1.03 g，3.66 mmol)於二水合三氟化硼(12 mL)中之混合物中添加*N*-溴丁二醯亞胺(1.37 g，7.70 mmol)且在50℃下加熱所得混合物2小時。冷卻反應混合物至環境溫度且

添加*N*-溴丁二醯亞胺(1.83 g，10.3 mmol)。在50℃下加熱所得混合物16小時，使得冷卻至環境溫度，且藉由C-18管柱逆相HPLC(用$H_2O$:$CH_3CN$:TFA-95:5:0.1至65:35:0.1之梯度溶離)純化粗混合物得到標題化合物。MS: *m/z*=361.9 (M+1)。

**步驟B：(6*S*)-5'-氰基-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸**

氬氣鼓泡通過經攪拌之(*6S*)-5'-溴-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酸(352 mg，0.98 mmol)、氰化鋅(150 mg，1.28 mmol)及鋅(20 mg，0.31 mmol)於*N*,*N*-二甲基乙醯胺(6 mL)中之混合物歷時10分鐘。向所得混合物中添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(20 mg，0.022 mmol)及1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵(16 mg，0.029 mmol)且氬氣再鼓泡通過混合物5分鐘。在120℃下加熱反應混合物18小時，冷卻至環境溫度，且藉由C-18管柱逆相HPLC(用$H_2O$:$CH_3CN$:TFA-95:5:0.1至65:35:0.1之梯度溶離)直接純化得到標題化合物。MS: *m/z*=306.9 (M+1)；$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.71 (s, 1H), 8.91 (d, 1H, *J*=1.9 Hz), 8.61 (d, 1H, *J*=2.0 Hz), 8.14 (d, 1H, *J*=1.8 Hz), 8.03 (d, 1H, *J*=1.8 Hz), 3.49-3.34 (m, 4H)。

**中間物4**



**(3*S*,5*S*,6*R*)-3-胺基-6-甲基-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-2-酮**

**步驟A：2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-(3-氯苯基)-5-側氧基己酸甲酯**

在23℃下攪拌碳酸銫(9.80 g，30.1 mmol)及*N*-(第三丁氧基羰基)-3-碘基-D-丙胺酸甲酯(9.90 g，30.1 mmol)於DMF(75 mL)中之混合物45分鐘，接著添加1-(3-氯苯基)丙-2-酮(6.09 g，36.1 mmol)及額外碳酸銫(9.80 g，30.1 mmol)。攪拌所得混合物2.5小時。接著在減壓下在低於40℃之浴溫下移除大部分DMF。將濃縮之混合物分配於水(500 mL)與乙酸乙酯(2×200 mL)之間。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮得到呈非對映異構體之1:1外消旋混合物狀之標題化合物，其在未經進一步純化下使用。MS: *m*/*z*=314.1 (M - *t*-Bu+1)。

**步驟B：[(3*S*,5*S*,6*R*)-5-(3-氯苯基)-6-甲基-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯**

在23℃下攪拌呈非對映異構體之1:1外消旋混合物狀之2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-(3-氯苯基)-5-側氧基己酸甲酯(11.1 g，30.0 mmol)、2,2,2-三氟乙胺(9.59 mL，120

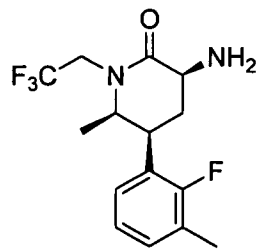
mmol)、乙酸(10.3 mL，180 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(25.4 g，120 mmol)及直火烘乾(flame-dried)之4 Å分子篩(50 g)於1,2-二氯乙烷(300 mL)中之漿料8小時。再添加2,2,2-三氟乙胺(9.59 mL，120 mmol)、乙酸(10.3 mL，180 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(25.4 g，120 mmol)且繼續攪拌20小時。反應混合物用二氯甲烷(200 mL)稀釋，接著傾入水(500 mL)中。藉由過濾移除分子篩，且有機層用水(3×500 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。在60℃下在固體碳酸鉀(12.4 g，90 mmol)存在下攪拌殘餘物於乙醇(200 mL)中之溶液2小時，接著在23℃下攪拌16小時。在減壓下移除大部分乙醇且接著將剩餘漿料分配於水(500 mL)與乙酸乙酯(300 mL)之間。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。使殘餘物自己烷與乙醚之2:1混合物結晶得到呈外消旋物狀之標題化合物。使用正相HPLC(使用ChiralPak® AD管柱，起初用含40%己烷之乙醇溶離，步進至含20%己烷之乙醇(0.1%二乙胺用作改質劑))分離對映異構體得到標題化合物，其作為第二對映異構體溶離出。MS: *m/z*=421.2 (M+1)。

**步驟C：(3S,5S,6R)-3-胺基-6-甲基-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-2-酮**

在23℃下在氬氣球下攪拌[(3*S*,5*S*,6*R*)-5-(3-氯苯基)-6-甲基-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯(2.75 g，6.53 mmol)及20重量%氫氧化鈀/碳(約50重量%濕，700 mg，0.50 mmol)於甲醇(100 mL)中之混合

物16小時。藉由經Celite®過濾移除催化劑且用甲醇及乙酸乙酯充分洗滌。在濃縮濾液後，使氯化氫氣體進入預冷卻至0℃之殘餘物於乙酸乙酯中之溶液(100 mL)中約1分鐘。移除冰浴且使酸性溶液升溫至23℃同時繼續攪拌2小時。接著濃縮混合物至乾燥得到呈鹽酸鹽狀之標題化合物。HRMS: *m/z*=287.1361, *m/z*計算值=287.1366 ($C_{14}H_{18}F_3N_2O$)。$^1$H NMR (500 MHz, $CD_3OD$) δ 7.39 (t, 2H, *J*=7.3 Hz), 7.31 (t, 1H, *J*=7.3 Hz), 7.27 (d, 2H, *J*=7.3 Hz), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.24 (dd, 1H, *J*=12.0, 6.8 Hz), 3.94 (p, 1H, *J*=6.0 Hz), 3.76-3.67 (m, 2H), 2.56 (q, 1H, *J*=12.7 Hz), 2.42 (m, 1H), 1.00 (d, 3H, *J*=6.3 Hz)。

**中間物5**




**(3*S*,5*S*,6*R*)-3-胺基-5-(2-氟-3-甲基苯基)-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-2-酮**

**步驟A：5-溴-6-甲基-3-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2(1*H*)-酮**

在66℃下加熱5-溴-6-甲基吡啶-2(1H)-酮(10.0 g，53.2 mmol)、碳酸銫(20.8 g，63.8 mmol)及甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(18.5 g，80.0 mmol)於二噁烷(266 mL)中之混合物1.5小時。冷卻混合物至23℃，接著用二氯甲烷(266 mL)稀

釋。添加四氟硼酸硝鎓(21.2 g，160 mmol)且攪拌所得混合物16小時。接著將混合物分配於氯化鈉半飽和水溶液(500 mL)與乙酸乙酯(1 L)之間。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(起初用己烷溶離，步進至含50% EtOAc之己烷)純化殘餘物得到標題化合物。MS: *m/z*=315.0 (M+1)。

**步驟B：5-(2-氟-3-甲基苯基)-6-甲基-3-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2(1*H*)-酮**

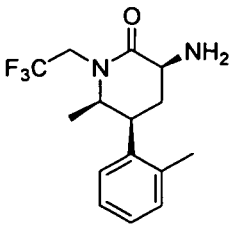
在66℃下加熱除去氧氟之5-溴-6-甲基-3-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2(1H)-酮(2.00 g，6.35 mmol)、(2-氟-3-甲基苯基)硼酸(1.95 g，12.7 mmol)、氟化鉀(2.43 g，41.9 mmol)及雙(三-第三丁基膦)鈀(0)(0.333 g，0.652 mmol)於THF(32 mL)中之混合物30分鐘。冷卻反應混合物至23℃，接著分配於水(200 mL)與乙酸乙酯(200 mL)之間。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(起初用己烷溶離，步進至含50% EtOAc之己烷)純化殘餘物得到標題化合物。MS: *m/z*=345.1 (M+1)。

**步驟C：(3*S*,5*S*,6*R*)-3-胺基-5-(2-氟-3-甲基苯基)-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-2-酮**

在23℃下在50 psi氫氣下使5-(2-氟-3-甲基苯基)-6-甲基-3-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2(1H)-酮(1.95 g，5.66 mmol)、氧化鉑(IV)(0.643 g，2.83 mmol)及濃鹽酸水溶液(12 M，4.72 mL，56.6 mmol)於甲醇(57 mL)中之混合物振動5小時。藉由經Celite®過濾移除催化劑且用甲醇充分洗

滌。濃縮濾液，且將殘餘物分配於乙酸乙酯與碳酸氫鈉飽和水溶液之間。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(起初用二氯甲烷溶離，步進至含5% MeOH(鹼化之0.1%濃氫氧化銨水溶液)之二氯甲烷)純化殘餘物得到呈外消旋物狀之標題化合物。藉由正相HPLC(使用ChiralCel® OD管柱，用含40%己烷之乙醇(0.1%二乙胺用作改質劑)溶離)分離對映異構體得到標題化合物，其作為第二對映異構體溶離出。MS: *m/z*=319.2 (M+1)。

**中間物6**




**(3*S*,5*S*,6*R*)-3-胺基-6-甲基-5-(2-甲基苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-2-酮**

**步驟A：*N*-(*第三丁氧基羰基*)-4-(2-甲基苯基)-5-側氧基正白胺酸甲酯**

向*N*-(第三丁氧基羰基)-3-碘基-D-丙胺酸甲酯(1.58 g，4.80 mmol)於DMF(24 mL)中之溶液中添加碳酸銫(1.56 g，4.80 mmol)且在23℃下攪拌混合物45分鐘。添加1-(2-甲基苯基)-丙-2-酮(0.783 g，5.28 mmol)及碳酸銫(2.35 g，7.20 mmol)且攪拌所得混合物18小時。過濾混合物且向濾液中添加水。混合物用乙酸乙酯(3×)萃取。合併之有機萃取物

用水(3×)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(5%乙酸乙酯→40%乙酸乙酯/己烷)純化得到標題化合物。MS: *m/z*=350.1 (M+1)。

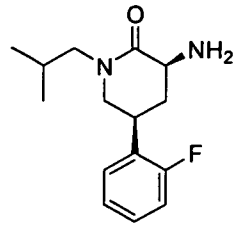
**步驟B：[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-5-(2-甲基苯基)-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯**

向*N*-(第三丁氧基羰基)-4-(2-甲基苯基)-5-側氧基正白胺酸甲酯(1.60 g，4.58 mmol)於二氯乙烷(23 mL)中之溶液中添加冰乙酸(0.524 mL，9.16 mmol)、2,2,2-三氟乙胺(1.83 mL，22.9 mmol)及4 Å分子篩(500 mg)。在23℃下攪拌混合物20分鐘且接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(4.85 g，22.89 mmol)。在23℃下攪拌混合物18小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯(3×)萃取。藉由過濾移除分子篩且合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。在60℃下在固體碳酸鉀(1.86 g，13.49 mmol)存在下攪拌殘餘物於乙醇(45 mL)中之溶液2小時。在減壓下移除大部分乙醇且接著將剩餘漿料分配於水(25 mL)與乙酸乙酯(150 mL)之間。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(5%乙酸乙酯→50%乙酸乙酯/己烷)純化，接著使用ChiralPak® AD管柱，使用正相HPLC(用含20%己烷之乙醇(0.1%二乙胺用作改質劑)溶離)分離對映異構體得到標題化合物，其作為第二對映異構體溶離出。MS: *m/z*=423.2 (M+Na)。

**步驟C：(3*S*,5*S*,6*R*)-3-胺基-6-甲基-5-(2-甲基苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-2-酮**

使氯化氫氣體進入預冷卻至0℃之[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-5-(2-甲基苯基)-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯(152 mg，0.37 mmol)於乙酸乙酯(10 mL)中之溶液約1分鐘。使反應混合物在0℃下靜置30分鐘。接著濃縮混合物至乾燥，得到呈鹽酸鹽狀之標題化合物。MS: *m*/*z*=301.3 (M+1)。

**中間物7**




**(3*S*,5*S*)-3-胺基-5-(2-氟苯基)-1-(2-甲基丙基)六氫吡啶-2-酮**

**步驟A：*N*-(*第三丁氧基羰基*)-4-(2-氟苯基)-5-氮基正纈胺酸甲酯**

向*N*-(第三丁氧基羰基)-3-碘基-D-丙胺酸甲酯(5.00 g，15.19 mmol)於DMF(20 mL)中之溶液中添加碳酸銫(5.44 g，16.71 mmol)且在23℃下攪拌混合物2小時。添加(2-氟苯基)乙腈(5.87 mL，45.6 mmol)及碳酸銫(7.42 g，22.8 mmol)且攪拌所得混合物1小時。過濾混合物且向濾液中添加水。混合物用乙酸乙酯(3×)萃取。合併之有機萃取物用水(3×)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0%乙酸乙酯→50%乙酸乙酯/己烷)純化得到呈順式非對映異構體與反式非對映異構體之外消旋混合物形式之標題化合物。MS: *m*/*z*=378.1 (M+$CH_3CN$+1)。

**步驟B：[(3*S*,5*S*)-5-(2-氟苯基)-2-側氧基六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯**

向*N*-(第三丁氧基羰基)-4-(2-氟苯基)-5-氨基正纈胺酸甲酯(3.88 g，11.5 mmol)於乙醇(50 mL)中之溶液中添加阮尼鎳(於水中之漿料，約10 g)。混合物置放於氫氣球下且在23℃下攪拌反應物4小時。過濾混合物且濃縮得到4種非對映異構體之混合物。在60℃下在固體碳酸鉀(1.30 g，9.44 mmol)存在下攪拌此殘餘物於乙醇(100 mL)中之溶液2小時。在減壓下移除大部分乙醇且用水稀釋剩餘漿料得到白色沈澱。過濾沈澱，用水洗滌且接著在真空中40℃下乾燥18小時。使用ChiralPak® AD管柱，使用正相HPLC(用含40%己烷之乙醇(0.1%二乙胺用作改質劑)溶離)分離對映異構體，得到標題化合物，其作為第二主要對映異構體溶離出。MS: *m/z*=331.1 (M+Na)。

**步驟C：[(3*S*,5*S*)-5-(2-氟苯基)-1-(2-甲基丙基)-2-側氧基六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯**

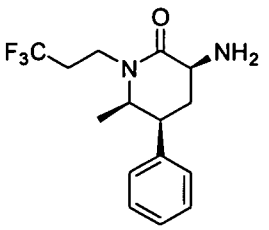
向預冷卻至0℃之[(3*S*,5*S*)-5-(2-氟苯基)-2-側氧基六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯(0.85 g，2.76 mmol)於四氫呋喃:*N*-甲基-2-吡咯啶酮(2:1，18 mL)中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(3.58 mL，3.58 mmol，1 M於THF中)且在0℃下攪拌混合物30分鐘。添加1-碘基-2-甲基丙烷(0.48 mL，4.13 mmol)且在0℃下攪拌所得混合物2小時，且接著升溫至23℃且再攪拌18小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯(3×)萃取。合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，

經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0%乙酸乙酯→70%乙酸乙酯/己烷)純化，接著使用超臨界流體層析(用ChiralPak® AD管柱且用含20%乙醇之二氧化碳溶離)分離順式/反式非對映異構體得到標題化合物，其作為第二非對映異構體溶離出。MS: *m/z*=387.2 (M+Na)。

**步驟D：(3S,5S)-3-胺基-5-(2-氟苯基)-1-(2-甲基丙基)六氫吡啶-2-酮**

使氯化氫氣體進入預冷卻至0℃之[(3*S*,5*S*)-5-(2-氟苯基)-1-(2-甲基丙基)-2-側氧基六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯(150 mg，0.41 mmol)於乙酸乙酯(20 mL)中之溶液約1分鐘。移除冰浴且使酸性溶液升溫至23℃同時繼續攪拌2小時。接著濃縮混合物至乾燥，得到呈鹽酸鹽狀之標題化合物。MS: *m/z*=265.1 (M+1)。

**中間物8**




**(3*S*,5*S*,6*R*)-3-胺基-6-甲基-5-苯基-1-(3,3,3-三氟丙基)六氫吡啶-2-酮**

**步驟A：2-[(*第三丁氧基羰基*)胺基]-4-(3-氯苯基)-5-側氧基己酸甲酯**

在23℃下攪拌碳酸銫(9.80 g，30.1 mmol)及*N*-(第三丁氧基羰基)-3-碘基-D-丙胺酸甲酯(9.90 g，30.1 mmol)於

DMF(75 mL)中之混合物45分鐘，接著添加1-(3-氯苯基)丙-2-酮(6.09 g，36.1 mmol)及額外碳酸銫(9.80 g，30.1 mmol)。攪拌所得混合物2.5小時。接著在減壓下在低於40℃之浴溫下移除大部分DMF。將濃縮之混合物分配於水(100 mL)與乙酸乙酯(2×200 mL)之間。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈順式及反式非對映異構體之1:1外消旋混合物形式之標題化合物，其未經進一步純化即使用。MS: *m/z*=392.1 (M+Na)。

**步驟B：[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-2-側氧基-5-苯基-1-(3,3,3-三氟丙基)六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯**

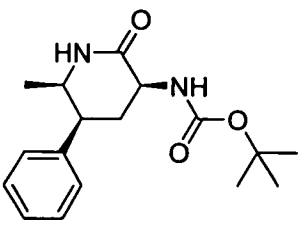
向外消旋順式及反式2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-(3-氯苯基)-5-側氧基己酸甲酯(1.80 g，4.87 mmol)於DCE(24 mL)中之混合物中添加冰乙酸(1.39 mL，24.3 mmol)、3,3,3-三氟丙胺(1.10 g，9.73 mmol)及4 Å分子篩(500 mg)。在23℃下攪拌混合物20分鐘且接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(3.09 g，14.6 mmol)。在23℃下攪拌混合物18小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯(3×)萃取。藉由過濾移除分子篩且合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(5%乙酸乙酯→100%乙酸乙酯/己烷)純化得到6種異構體之混合物。向此異構體混合物中添加含10重量%鈀/碳(315 mg，0.294 mmol)之乙醇(100 mL)，在氫氣球下23℃下攪拌16小時。藉由經Celite®過濾移除催化劑且用乙醇及乙酸乙酯充分洗滌。藉由逆相層析(C-18，5%乙腈→95%乙腈/水(含有0.1%三氟乙酸))純

化殘餘物，接著使用超臨界流體層析(用ChiralPak® IC管柱且用含10%甲醇及5%乙腈之85%二氧化碳溶離)分離異構體得到標題化合物，其作為第七異構體溶離出。MS: *m/z*= 423.2 (M+Na)。

**步驟C：(3*S*,5*S*,6*R*)-3-胺基-6-甲基-5-苯基-1-(3,3,3-三氟丙基)六氫吡啶-2-酮**

使氯化氫氣體進入預冷卻至0℃之[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-2-側氧基-5-苯基-1-(3,3,3-三氟丙基)六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯(152 mg，0.380 mmol)於乙酸乙酯(10 mL)中之溶液約1分鐘。移除冰浴且使酸性溶液升溫至23℃同時繼續攪拌2小時。接著濃縮混合物至乾燥，得到呈鹽酸鹽狀之標題化合物。MS: *m/z*=301.3 (M+1)。

**中間物9**




**[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-2-側氧基-5-苯基六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯**

**步驟A：2-[(*第三丁氧基羰基*)胺基]-4-(4-氯苯基)-5-側氧基己酸甲酯**

在室溫下向*N*-(第三丁氧基羰基)-3-碘基-L-丙胺酸甲酯(215 g，652 mmol)及4-氯苯基丙酮(100 g，593 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1.5 L)中之溶液中添加碳酸銫(483 g，

1.48 mol)。4小時後，混合物接著添加至pH 7緩衝液與EtOAc之攪拌溶液中。用EtOAc萃取水層且合併之有機物用pH 7緩衝液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(10%乙酸乙酯/庚烷→30%乙酸乙酯/庚烷)純化粗產物得到呈非對映異構體之混合物形式之標題化合物。MS: *m/z*=392.1 (M+Na)。

**步驟B：[5-(4-氯苯基)-6-甲基-2-側氧基六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯**

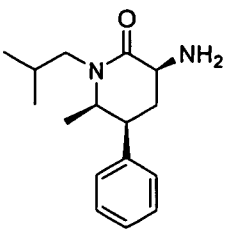
向2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-(4-氯苯基)-5-側氧基己酸甲酯(21.6 g，58.4 mmol)於甲醇(200 mL)中之溶液中添加乙酸銨(45.0 g，584 mmol)、乙酸(50.2 mL，876 mmol)及氰基硼氫化鈉(5.51 g，87.7 mmol)。在60℃下加熱混合物共4小時。接著混合物冷卻至環境溫度且添加碳酸氫鈉及水。混合物用乙酸乙酯(3×)萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。添加乙醇(240 mL)及碳酸鉀(40.4 g，292 mmol)。在60℃下攪拌混合物1.5小時以差向異構化為所需差向異構體。添加水，接著用乙酸乙酯(3×)萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(100%二氯甲烷→90%二氯甲烷/甲醇(含有0.1%氫氧化銨))純化得到呈異構體之混合物形式之標題化合物。MS: *m/z*=361.2 (M+Na)。

**步驟C：[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-2-側氧基-5-苯基六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯**

向[5-(4-氯苯基)-6-甲基-2-側氧基六氫吡啶-3-基]胺基甲

酸第三丁酯(12.1 g，35.7 mmol)於甲醇(179 mL)中之溶液中添加10%鈀/活性碳(7.6 g，7.1 mmol)。在1大氣壓氫氣下攪拌所得混合物6.5小時。過濾且濃縮混合物。添加乙醇(180 mL)、三乙胺(4.98 mL，35.7 mmol)及10%鈀/活性碳(7.6 g，7.1 mmol)。在50 psi壓力之氫氣氛圍下攪拌混合物2小時15分鐘且接著過濾並濃縮。添加二氯甲烷(350 mL)、三乙胺(2.49 mL，17.9 mmol)及二碳酸二-第三丁酯(2.07 mL，8.93 mmol)，且攪拌混合物30分鐘。添加碳酸氫鈉飽和水溶液且混合物用二氯甲烷(2×)萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(100%二氯甲烷→90%二氯甲烷/甲醇(含有0.1%氫氧化銨))純化得到呈異構體之混合物形式之標題化合物。藉由HPLC(Chiral Pak® AD管柱，60%乙醇/己烷(含有0.1%二乙胺))純化混合物。藉由逆相層析(C-18，90%水/乙腈→5%水/乙腈(含有0.1%三氟乙酸))純化得到標題化合物。MS: *m/z*=327.3 (M+Na)。

**中間物10**




**(3*S*,5*S*,6*R*)-3-胺基-6-甲基-1-(2-甲基丙基)-5-苯基六氫吡啶-2-酮**

**步驟A：[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-1-(2-甲基丙-2-烯-1-基)-2-側**

氧基-5-苯基六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯

向預冷卻至0℃之[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-2-側氧基-5-苯基六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯(中間物9，步驟C中描述，0.20 g，0.657 mmol)於四氫呋喃:*N*-甲基-2-吡咯啶酮(2:1，4.0 mL)中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(0.735 mL，0.735 mmol，1 M於THF中)且在0℃下攪拌混合物10分鐘。添加3-溴-2-甲基丙烯(0.31 mL，3.29 mmol)及碘化鈉(0.098 g，0.66 mmol)且在0℃下攪拌所得混合物2小時，且接著升溫至23℃且再攪拌18小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯(3×)萃取。合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(20%乙酸乙酯→80%乙酸乙酯/己烷)純化得到標題化合物。MS: *m/z*=381.3 (M+Na)。

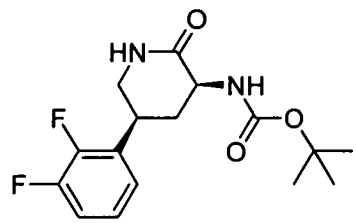
**步驟B：[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-1-(2-甲基丙基)-2-側氧基-5-苯基六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯**

向[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-1-(2-甲基丙-2-烯-1-基)-2-側氧基-5-苯基六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯(0.129 g，0.364 mmol)於乙醇(15 mL)中之溶液中添加10重量%鈀/碳(39 mg，0.036 mmol)且在氫氣球下23℃下攪拌混合物1小時。藉由經Celite®過濾移除催化劑且用乙醇及乙酸乙酯充分洗滌。濃縮有機物得到標題化合物，其按原樣使用。MS: *m/z*=361.2 (M+1)。

**步驟C：(3*S*,5*S*,6*R*)-3-胺基-6-甲基-1-(2-甲基丙基)-5-苯基六氫吡啶-2-酮**

使氯化氫氣體進入預冷卻至0℃之[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-1-(2-甲基丙基)-2-側氧基-5-苯基六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯(140 mg，0.39 mmol)於乙酸乙酯(10 mL)中之溶液約1分鐘。移除冰浴且使酸性溶液升溫至23℃同時繼續攪拌2小時。接著濃縮混合物至乾燥得到呈鹽酸鹽狀之標題化合物。MS: *m*/*z*=261.3 (M+1)。

**中間物11**




**[(3*S*,5*S*)-5-(2,3-二氟苯基)-2-側氧基六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯**

**步驟A：2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-氰基-4-(2,3-二氟苯基)丁酸甲酯**

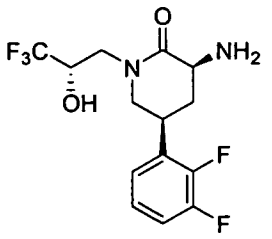
在0℃下向(2,3-二氟苯基)乙腈(18.6 g，122 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(243 mL)中之溶液中添加氫化鈉(於礦物油中之60%分散液)(4.37 g，109 mmol)。20分鐘後，添加*N*-(第三丁氧基羰基)-3-碘基-D-丙胺酸甲酯(20.0 g，60.8 mmol)且攪拌所得混合物50分鐘。添加碳酸氫鈉飽和水溶液且使混合物升溫至環境溫度。添加水且混合物用乙酸乙酯(3×)萃取。合併之有機萃取物用水(3×)、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(100%己烷→20%己烷/乙酸乙酯)純化得到標題化合物。MS: *m*/*z*=377.3

(M+Na)。

**步驟B：[(3*S*,5*S*)-5-(2,3-二氟苯基)-2-側氧基六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯**

向2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-氰基-4-(2,3-二氟苯基)丁酸甲酯(11.0 g，31.0 mmol)於甲醇(621 mL)中之溶液中添加氫氧化鈀/碳粉末(20%鈀，濕度為約60%)(5.45 g，3.10 mmol)。在氫氣氛圍下將混合物加壓至50 psi。90分鐘後，過濾且濃縮混合物。藉由層析(Chiral Pak® AD®管柱，60%乙醇/己烷(含有0.1%二乙胺))純化得到標題化合物。MS: *m/z*=349.3 (M+Na)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.11-6.96 (m, 3H); 5.87 (s, 1H); 5.47 (s, 1H); 4.22-4.16 (m, 1H); 3.63-3.52 (m, 2H); 3.38 (t, *J*=11.2 Hz, 1H); 2.70 (s, 1H); 2.09 (q, *J*=12.3 Hz, 1H); 1.45 (s, 9H)。

**中間物12**




**(3*S*,5*S*)-3-胺基-5-(2,3-二氟苯基)-1-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]六氫吡啶-2-酮**

**步驟A：{(3*S*,5*S*)-5-(2,3-二氟苯基)-2-側氧基-1-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]六氫吡啶-3-基}胺基甲酸第三丁酯**

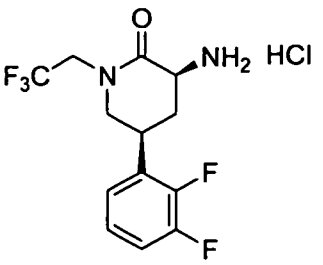
向預冷卻至-30℃之[(3*S*,5*S*)-5-(2,3-二氟苯基)-2-側氧基六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯(中間物11，步驟B中描

述，56 mg，0.172 mmol)於四氫呋喃:*N*-甲基-2-吡咯啶酮(2:1，0.8 mL)中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(0.22 mL，0.22 mmol，1 M於THF中)且在-30℃下攪拌混合物30分鐘。添加(2*S*)-2-(三氟甲基)環氧乙烷(19 mg，0.172 mmol)且在-30℃下攪拌所得混合物2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯(3×)萃取。合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0%乙酸乙酯→90%乙酸乙酯/己烷)純化得到標題化合物。MS: *m/z*=461.2 (M+Na)。

**步驟B：(3*S*,5*S*)-3-胺基-5-(2,3-二氟苯基)-1-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]六氫吡啶-2-酮**

使氯化氫氣體進入預冷卻至0℃之{(3*S*,5*S*)-5-(2,3-二氟苯基)-2-側氧基-1-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]六氫吡啶-3-基}胺基甲酸第三丁酯(39 mg，0.089 mmol)於乙酸乙酯(5 mL)中之溶液約1分鐘。移除冰浴且使酸性溶液升溫至23℃同時繼續攪拌2小時。接著濃縮混合物至乾燥得到呈鹽酸鹽狀之標題化合物。MS: *m/z*=339.1 (M+1)。

**中間物13**




**(3*S*,5*S*)-3-胺基-5-(2,3-二氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-2-酮鹽酸鹽**

**步驟A：4-氰基-4-(2,3-二氟苯基)丁酸乙酯**

向(2,3-二氟苯基)乙腈(40.5 g，265 mmol)、丙烯酸乙酯(24 mL，220 mmol)及氫醌(50 mg，0.45 mmol)之混合物中添加KOH(2 M於MeOH中，2.0 mL，4.0 mmol)且在160℃下加熱所得混合物16小時且接著使得冷卻至環境溫度。藉由矽膠層析(用己烷:EtOAc-100:0至50:50之梯度溶離)純化粗混合物得到標題化合物。MS: *m/z*=207.9 (M - OEt)。

**步驟B：5-(2,3-二氟苯基)六氫吡啶-2-酮**

在氫氣氛圍(約1 atm)下有力攪拌4-氰基-4-(2,3-二氟苯基)丁酸乙酯(18.5 g，73.1 mmol)、阮尼鎳(於水中之漿料，約30 g)及氨(2.0 M於EtOH中，550 mL)之混合物18小時。反應混合物經Celite®墊過濾，用EtOH洗滌且在真空中濃縮濾液得到粗固體。自EtOAc再結晶得到標題化合物。MS: *m/z*=211.9 (M+1)。

**步驟C：5-(2,3-二氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-2-酮**

在0℃下經5分鐘向經攪拌之5-(2,3-二氟苯基)六氫吡啶-2-酮(8.88 g，42 mmol)於THF(250 mL)及NMP(170 mL)中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(1.0 M於THF中，48 mL，48 mmol)，保持反應混合物之內部溫度低於5℃。在0℃下攪拌所得混合物15分鐘，接著逐滴添加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(11.2 g，48 mmol)，保持反應混合物之內部溫度低於5℃。使反應混合物緩慢升溫至環境溫度且持續攪拌3小時。將所得混合物分配於碳酸氫鈉飽和水溶液(800 mL)與EtOAc(1 L)之間。移除有機層且水相用

EtOAc(500 mL)進一步萃取。合併之有機萃取物相繼用水及鹽水洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾燥。藉由矽膠層析(用己烷:EtOAc-100:0至0:100之梯度溶離)純化粗產物得到標題化合物。MS: *m/z*=293.9 (M+1)。

**步驟D：(3*R*,5*R*)-3-疊氮基-5-(2,3-二氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-2-酮及(3*S*,5*S*)-3-疊氮基-5-(2,3-二氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-2-酮**

在-78℃下向經攪拌之雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(1.0 M於THF中，26.3 mL，26.3 mmol)於THF(120 mL)中之溶液中逐滴添加冷的(-78℃)5-(2,3-二氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-2-酮(6.42 g，21.9 mmol)於THF(100 mL)中之溶液，保持反應混合物之內部溫度低於-65℃。在-78℃下攪拌所得混合物30分鐘，接著逐滴添加冷的(-78℃)2,4,6-三異丙基苯磺醯基疊氮化物(Harmon等人，(1973) *J. Org. Chem.* **38**, 11-16)(8.81 g，28.5 mmol)於THF(80 mL)中之溶液，保持反應混合物之內部溫度低於-65℃。在-78℃下攪拌反應混合物45分鐘，接著添加AcOH(6.0 mL，105 mmol)。使所得混合物緩慢升溫至環境溫度且分配於碳酸氫鈉飽和水溶液(1 L)與$CH_2Cl_2$(1.5 L)之間。有機層用鹽水洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾燥。藉由矽膠層析(用己烷:EtOAc-100:0至40:60之梯度溶離)純化粗產物得到標題化合物。MS: *m/z*=334.9 ($M_+1$)。

**步驟E：[(3*S*,5*S*)-5-(2,3-二氟苯基)-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯**

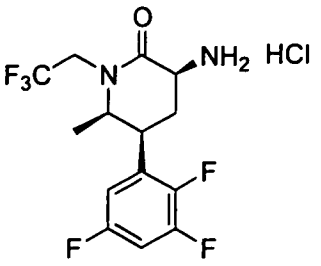
向(3R,5R)-3-疊氮基-5-(2,3-二氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-2-酮及(3*S*,5*S*)-3-疊氮基-5-(2,3-二氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-2-酮(6.14 g，18.4 mmol)及二碳酸二-第三丁酯(4.81 g，22.0 mmol)於EtOH(160 mL)中之混合物中添加10%鈀/碳(0.98 g，0.92 mmol)且在氫氣氛圍(約1 atm)下有力攪拌所得混合物18小時。反應混合物經Celite®墊過濾，用EtOH洗滌且在真空中濃縮濾液得到粗固體。藉由矽膠層析(用$CH_2Cl_2$:EtOAc-100:0至60:40之梯度溶離)純化粗產物得到外消旋產物。用Chiralcel® AD管柱藉由HPLC(用EtOH:己烷:$Et_2NH$ 60:40:0.04溶離)分離對映異構體得到[(3R,5R)-5-(2,3-二氟苯基)-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯(第一主峰)及標題化合物[(3*S*,5*S*)-5-(2,3-二氟苯基)-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(第二主峰)。MS: *m/z*=431.0 (M+Na)。

**步驟F：(3S,5S)-3-胺基-5-(2,3-二氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-2-酮鹽酸鹽**

在0℃下用HCl(g)使[(3*S*,5*S*)-5-(2,3-二氟苯基)-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯(1.50 g，3.67 mmol)於EtOAc(30 mL)中之溶液飽和且老化30分鐘。在真空中濃縮所得混合物得到標題化合物。MS: *m/z*=309.0 (M+1); $^1$H NMR (500 MHz, $CD_3OD$) δ 7.29-7.17 (m, 3H), 4.36-4.25 (m, 2H), 4.12 (dq, 1H, *J*=15.1, 9.3 Hz), 3.84 (m, 1H), 3.75 (ddd, 1H, *J*=12.0, 5.4, 1.7 Hz), 3.64 (t,

1H, *J*=11.6 Hz), 2.46 (m, 1H), 2.37 (q, 1H, *J*=12.2 Hz)。

**中間物14**



**(3*S*,5*S*,6*R*)-3-胺基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)六氫吡啶-2-酮鹽酸鹽**

**步驟A：5-溴-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2(1*H*)-酮**

向經攪拌之3-溴-6-羥基-2-甲基吡啶(25.0 g，133 mmol)及碳酸銫(52.0 g，160 mmol)於1,4-二噁烷(600 mL)中之混合物中添加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(40.1 g，173 mmol)且在50℃下加熱所得混合物4小時且接著冷卻至環境溫度。過濾所得混合物且在真空中濃縮濾液至乾燥。藉由矽膠層析(用$CH_2Cl_2$:EtOAc-100:0至60:40之梯度溶離)純化粗產物得到標題化合物。MS: *m*/*z*=269.9 (M+1)。

**步驟B：6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)吡啶-2(1*H*)-酮**

氬氣鼓泡通過攪拌之5-溴-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2(1H)-酮(9.43 g，34.9 mmol)於THF(280 mL)中之溶液15分鐘。相繼向此溶液中添加2,3,5-三氟苯基硼酸(12.3 g，69.8 mmol)、氟化銫(10.6 g，69.8 mmol)及雙(三-第三丁基膦)鈀(0)(892 mg，1.75 mmol)且在各次添加後均使氬氣鼓泡通過混合物5分鐘。在環境溫度下攪拌反應混合物

90分鐘且接著分配於碳酸氫鈉飽和水溶液(500 mL)與EtOAc(600 mL)之間。移除有機層且水相用EtOAc(300 mL)進一步萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾燥。藉由矽膠層析(用己烷:EtOAc-100:0至0:100之梯度溶離)純化粗產物得到標題化合物。MS: *m/z*=322.0 (M+1)。

**步驟C：(5*S*,6*R*)-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)六氫吡啶-2-酮及(5*R*,6*S*)-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)六氫吡啶-2-酮**

在Parr氫化裝置上在氫氣氛圍(約45 psi)下振動6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)吡啶-2(1H)-酮(3.73 g，11.6 mmol)及氧化鉑(IV)(659 mg，2.90 mmol)於MeOH(200 mL)中之混合物2小時。反應混合物經Celite®墊過濾，用MeOH洗滌且在真空中濃縮濾液得到粗固體。藉由矽膠層析(用己烷:$Et_2O$-100:0至0:100之梯度溶離)純化粗產物得到標題化合物。MS: *m/z*=326.0 (M+1)。

**步驟D：(5*S*,6*R*)-3-疊氮基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)六氫吡啶-2-酮及(5*R*,6*S*)-3-疊氮基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)六氫吡啶-2-酮**

在-78℃下向經攪拌之雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(1.0 M於THF中，36 mL，36 mmol)於THF(180 mL)中之溶液中逐滴添加冷的(-78℃)(5*S*,6*R*)-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)六氫吡啶-2-酮及(5*R*,6*S*)-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)六氫吡啶-2-酮(9.68 g，29.8

mmol)於THF(100+20 mL)中之溶液，保持反應混合物之內部溫度低於-65℃。在-78℃下攪拌所得混合物30分鐘，接著逐滴添加冷的(-78℃)2,4,6-三異丙基苯磺醯基疊氮化物(Harmon等人, (1973) *J. Org. Chem.* **38**, 11-16)(11.97 g，38.7 mmol)於THF(100 mL)中之溶液，保持反應混合物之內部溫度低於-65℃。在-78℃下攪拌反應混合物45分鐘，接著添加AcOH(7.8 mL，140 mmol)。使所得混合物緩慢升溫至環境溫度且傾入碳酸氫鈉飽和水溶液(750 mL)中且混合物用$CH_2Cl_2$(2×750 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾燥。藉由矽膠層析(用己烷:$Et_2O$-100:0至0:100之梯度溶離)純化粗產物得到標題化合物。MS: *m/z*=367.1 (M+1)。

**步驟E：[(5*S*,6*R* & 5*R*,6*S*)-6-甲基-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯**

向(5*S*,6*R*)-3-疊氮基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)六氫吡啶-2-酮及(5*R*,6*S*)-3-疊氮基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)六氫吡啶-2-酮(1.80 g，4.91 mmol)及二碳酸二-第三丁酯(1.18 g，5.41 mmol)於EtOH(30 mL)中之混合物中添加10%鈀/碳(200 mg，0.19 mmol)且在氫氣氛圍(約1 atm)下有力攪拌所得混合物1小時。反應混合物經Celite®墊過濾，用EtOH洗滌且在真空中濃縮濾液得到粗固體。藉由矽膠層析(用己烷:EtOAc-100:0至30:70之梯度溶離)純化粗產物得到標題化合物。MS: *m/z*=463.2 (M+Na)。

**步驟F：[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯**

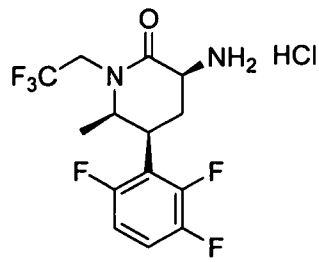
向經攪拌之[(5*S*,6*R*)-6-甲基-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯及(5*R*,6*S*)-6-甲基-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯(4.90 g，11.1 mmol)於EtOH(100 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(3.84 g，27.8 mmol)且在50℃下加熱所得混合物2小時。使得反應混合物冷卻至環境溫度且在真空中濃縮至約30 mL體積。濃縮之混合物傾入碳酸氫鈉飽和水溶液(75 mL)中且混合物用EtOAc(2×125 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾燥。藉由矽膠層析(用己烷:EtOAc-100:0至0:100之梯度溶離)純化粗產物得到外消旋產物。用Chiralcel® AD管柱藉由HPLC(用EtOH:己烷:$Et_2NH$-80:20:0.02溶離)分離對映異構體得到[(3*R*,5*R*,6*S*)-6-甲基-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯(第一主峰)及標題化合物[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯(第二主峰)。MS: *m/z*=463.2 (M+Na)。

**步驟G：(3*S*,5*S*,6*R*)-3-胺基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)六氫吡啶-2-酮鹽酸鹽**

用HCl(g)使[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯

(402 mg，0.913 mmol)於EtOAc(10 mL)中之溶液飽和且老化30分鐘。在真空中濃縮所得混合物得到標題化合物。MS: *m/z*=341.0 (M+1); $^1$H NMR (500 MHz, $CD_3OD$) δ 7.20 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.78 (dq, 1H, *J*=15.4, 9.3 Hz), 4.26 (dd, 1H, *J*=12.1, 6.7 Hz ), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.73 (dq, 1H, *J*=15.4, 8.8 Hz), 2.57 (q, 1H, *J*=12.5 Hz), 2.36 (ddd, 1H, *J*=12.5, 6.6, 2.0 Hz), 1.07 (d, 3H, *J*=6.6 Hz)。

**中間物15**




**(3*S*,5*S*,6*R*)-3-胺基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)六氫吡啶-2-酮鹽酸鹽**

**步驟A：(5*S*,6*R* & 5*R*,6*S*)-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)六氫吡啶-2-酮**

基本上根據中間物14中描述之程序，但使用2,3,6-三氟苯基醋酸替代2,3,5-三氟苯基醋酸獲得標題化合物。MS: *m/z*=326.0 (M+1)。

**步驟B：(3*S*,5*S*,6*R*)-3-疊氮基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)六氫吡啶-2-酮及(3*R*,5*R*,6*S*)-3-疊氮基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)六氫吡啶-2-酮**

在-78℃下向經攪拌之雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(1.0 M於

THF中，4.80 mL，4.80 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中逐滴添加冷的(-78℃)(5*S*,6*R*)-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)六氫吡啶-2-酮及(5*R*,6*S*)-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)六氫吡啶-2-酮(1.30 g，4.00 mmol)於THF(10 mL)中之溶液，保持反應混合物之內部溫度低於-65℃。在-78℃下攪拌所得混合物30分鐘，接著逐滴添加冷的(-78℃)2,4,6-三異丙基苯磺醯基疊氮化物(Harmon等人，(1973) *J. Org. Chem.* **38**, 11-16)(1.61 g，5.20 mmol)於THF(10 mL)中之溶液，保持反應混合物之內部溫度低於-65℃。在-78℃下攪拌反應混合物30分鐘，接著添加AcOH(1.05 mL，18.4 mmol)。使所得混合物緩慢升溫至環境溫度且傾入碳酸氫鈉飽和水溶液(50 mL)中且混合物用EtOAc(2×75 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾燥。藉由矽膠層析(用己烷:EtOAc-100:0至20:80之梯度溶離)純化粗產物得到非對映異構疊氮化物產物(3*R*,5*S*,6*R*)-3-疊氮基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)六氫吡啶-2-酮及(3*S*,5*R*,6*S*)-3-疊氮基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)六氫吡啶-2-酮(其第二溶離)及標題化合物(其首先溶離)。MS: *m*/*z*=367.1 (M+1)。

**步驟C：[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯**

向(3*S*,5*S*,6*R*)-3-疊氮基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)六氫吡啶-2-酮及(3*R*,5*R*,6*S*)-3-疊氮基-6-

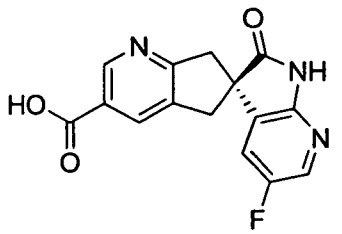
甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)六氫吡啶-2-酮(280 mg，0.764 mmol)及二碳酸二-第三丁酯(217 mg，0.994 mmol)於EtOH(5 mL)中之溶液中添加10%鈀/碳(25 mg，0.024 mmol)且在氫氣氛圍(約1 atm)下有力攪拌所得混合物1小時。反應混合物經Celite®墊過濾，用EtOH洗滌且在真空中濃縮濾液得到粗固體。藉由矽膠層析(用己烷:EtOAc-100:0至30:70之梯度溶離)純化粗產物，得到外消旋標題化合物。用ChiralTech IC管柱藉由SFC(用$CO_2$:MeOH:$CH_3CN$-90:6.6:3.3溶離)分離對映異構體得到[(3*R*,5*R*,6*S*)-6-甲基-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯(第一主峰)及標題化合物[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯(第二主峰)。MS: *m/z*=463.2 (M+Na)。

**步驟D：(3*S*,5*S*,6*R*)-3-胺基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)六氫吡啶-2-酮鹽酸鹽**

用HCl(g)使[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯(122 mg，0.277 mmol)於EtOAc(10 mL)中之溶液飽和且老化30分鐘。在真空中濃縮所得混合物得到標題化合物。MS: *m/z*=341.1 (M+1); $^1$H NMR (500 MHz, $CD_3OD$) δ 7.33 (qd, 1H, *J*=9.3, 4.9 Hz), 7.05 (tdd, 1H, *J*=9.8, 3.7, 2.2 Hz), 4.78 (dq, 1H, *J*=15.4, 9.3 Hz), 4.22 (dd, 1H, *J*=12.2, 6.6 Hz ), 4.06 (ddd, 1H, *J*=13.3, 4.5, 2.7 Hz ), 3.97 (m, 1H),

3.73 (dq, 1H, *J*=15.4, 8.8 Hz), 2.91 (qt, 1H, *J*=12.7, 3.1 Hz), 2.36 (ddd, 1H, *J*=12.7, 6.4, 2.0 Hz), 1.22 (d, 3H, *J*=6.6 Hz)。

**中間物34**




**(6*S*)-5'-氟-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸**

**步驟A：(6*S*)-5'-溴-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸乙酯**

向(6*S*)-5'-溴-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-羧酸(中間物3中描述)(6.00 g，16.7 mmol)於EtOH(250 mL)中之溶液中添加濃硫酸(2.22 mL，41.6 mmol)且在回流下加熱所得混合物18小時。冷卻反應混合物至環境溫度且在減壓下使體積減至約80 mL。殘餘混合物傾入碳酸氫鈉飽和水溶液(100 mL)中且混合物用EtOAc(2×150 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾燥。藉由矽膠層析(用$CH_2Cl_2$:MeOH-100:0至90:10之梯度溶離)純化粗產物得到標題化合物。MS: *m/z*=389.9 (M+1)。

**步驟B：(6*S*)-5'-溴-2'-側氧基-1'-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并**

**[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸乙酯**

在0℃下向(6*S*)-5'-溴-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酸乙酯(3.00 g，7.73 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中添加三乙胺(1.29 mL，9.28 mmol)。攪拌所得混合物10分鐘，接著逐滴添加2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯(1.64 mL，9.27 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至環境溫度且繼續攪拌4小時。反應混合物傾入碳酸氫鈉飽和水溶液(50 mL)中且混合物用EtOAc(2×75 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾燥。藉由矽膠層析(用$CH_2Cl_2$:EtOAc-100:0至50:50之梯度溶離)純化粗產物得到標題化合物。MS: *m*/*z*=520.3 (M+1)。

**步驟C：(6*S*)-2'-側氧基-5'-(三丁基錫烷基)-1'-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸乙酯**

在氬氣氛圍下100℃下加熱經攪拌之(6*S*)-5'-溴-2'-側氧基-1'-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酸乙酯(1.80 g，3.47 mmol)、雙(三丁基錫)(10.1 g，17.4 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0)(401 mg，0.347 mmol)於甲苯(25 mL)中之混合物4小時。冷卻反應混合物至環境溫度且分配於水(50 mL)與EtOAc(100 mL)之間。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾燥。藉由矽膠層析(用己烷:EtOAc-100:0至50:50之梯度溶離)純化粗產物得到

標題化合物。MS: *m/z*=730.7 (M+1)。

**步驟D：(6*S*)-5'-氟-2'-側氧基-1'-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸乙酯**

在密封容器中在65℃下加熱經攪拌之(6*S*)-2'-側氧基-5'-(三丁基錫烷基)-1'-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酸乙酯(1.00 g，1.37 mmol)、碳酸氫鈉(231 mg，2.74 mmol)、氧化銀(I)(32 mg，0.137 mmol)、雙(四氟硼酸)*N*-氯甲基-*N*'-氟三伸乙基二銨(972 mg，2.74 mmol)、三氟甲烷磺酸鈉(236 mg，1.37 mmol)及甲醇(0.278 mL，6.86 mmol)於丙酮(50 mL)中之混合物4小時。冷卻所得混合物至環境溫度，傾入碳酸氫鈉飽和水溶液(50 mL)中且用EtOAc(2×75 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾燥。藉由矽膠層析(用$CH_2Cl_2$:EtOAc-100:0至50:50之梯度溶離)純化粗產物得到標題化合物。MS: *m/z*=458.4 (M+1)。

**步驟E：(6*S*)-5'-氟-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸乙酯**

用HCl(g)使(6*S*)-5'-氟-2'-側氧基-1'-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酸乙酯(300 mg，0.656 mmol)於MeOH(15 mL)中之溶液飽和且在環境溫度下老化30分鐘。在真空中濃縮所得混合物至乾燥。殘餘物溶解於MeOH(10

mL)中，添加乙二胺(0.044 mL，0.656 mmol)且藉由添加1 N氫氧化鈉調節溶液至pH 10。在環境溫度下攪拌所得混合物30分鐘，傾入水(20 mL)中且用$CHCl_3$(2×25 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾燥。藉由矽膠層析(用$CH_2Cl_2$:MeOH-100:0至90:10之梯度溶離)純化粗產物得到標題化合物，其含有一些相應甲酯。MS: *m/z*=328.2 (M+1)。

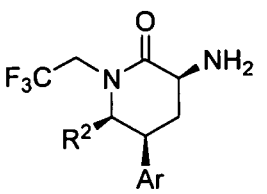
**步驟F：(6*S*)-5'-氟-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸**

向(6*S*)-5'-氟-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酸乙酯(200 mg，0.611 mmol)於THF(4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加1 N氫氧化鋰(0.733 mL，0.733 mmol)且在環境溫度下攪拌所得混合物18小時。藉由添加1 N鹽酸酸化反應混合物至pH 4且在真空中濃縮至乾燥，得到標題化合物。MS: *m/z*=300.2 (M+1); $^1$H NMR (500 MHz, $CD_3OD$) δ 9.21 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.78 (dd, 1H, *J*=7.8, 2.7 Hz), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.72 (d, 1H, *J*=17.3 Hz), 3.61 (d, 1H, *J*=17.6 Hz)。

下表中出現之中間物係藉由與以上所描述之中間物類似之方法製備或作為熟習此項技術者已知的類似的具有改良之變化之結果製備。所需起始物質於本文中描述、可自市場購得、在文獻中已知或易於由熟習此項技術者合成。以一些途徑施用直接保護基策略。在一些情況下，表中指示

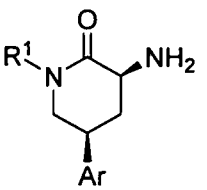
相關實驗程序。

表 1



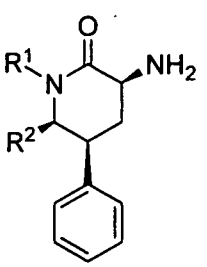
| 中間物 | $R^2$ | Ar | MS (M+1) | 相關程序 |
|---|---|---|---|---|
| 16 | H | 2,3,5-三氟苯基 | 327.0 | 中間物13 |
| 17 | H | 2-氯-6-氟苯基 | 324.9 | 中間物13 |
| 18 | H | 2,6-二氯苯基 | 341.0 | 中間物13 |
| 19 | H | 2,3-二氯苯基 | 341.0 | 中間物13 |
| 20 | H | 2,3,6-三氟苯基 | 326.9 | 中間物13 |
| 21 | Me | 2,3,5,6-四氟苯基 | 359.0 | 中間物14 |
| 22 | Me | 3-氟-2-甲基苯基 | 319.1 | 中間物14 |
| 23 | Me | 2-氯苯基 | 321.2 | 中間物6 |
| 24 | Me | 3-甲基苯基 | 301.2 | 中間物6 |

表 2



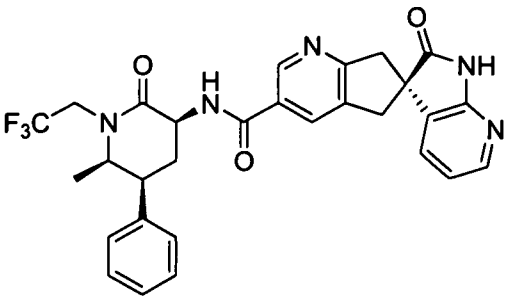
| 中間物 | $R^1$ | Ar | MS (M+1) | 相關程序 |
|---|---|---|---|---|
| 25 | 2,2,2-三氟乙基 | 2-氟苯基 | 291.1 | 中間物7 |
| 26 | 環丁基甲基 | 2-氟苯基 | 277.2 | 中間物7 |
| 27 | 環丁基甲基 | 2,3-二氟苯基 | 295.2 | 中間物7 |
| 28 | 異丙基 | 2-氟苯基 | 251.2 | 中間物7 |

表 3



| 中間物 | $R^1$ | $R^2$ | MS (M+1) | 相關程序 |
|---|---|---|---|---|
| 29 | 環丙基甲基 | 甲基 | 259.3 | 中間物10 |
| 30 | [1-(三氟甲基)環丙基]甲基 | 甲基 | 327.2 | 中間物10 |
| 31 | 2,2-二氟乙基 | 甲基 | 269.3 | 中間物10 |
| 32 | [(1*R*)-2,2-二氟環丙基]甲基 | 甲基 | 295.2 | 中間物10 |
| 33 | [(1*S*)-2,2-二氟環丙基]甲基 | 甲基 | 295.2 | 中間物10 |

**實例1**

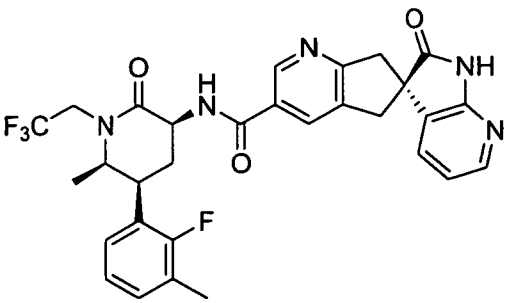


**(6*S*)-*N*-[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-2-側氧基-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-3-基]-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲醯胺**

向(6*S*)-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酸(中間物1中描述)(1.10 g，3.92 mmol)、(3*S*,5*S*,6*R*)-3-胺基-6-甲基-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-2-酮鹽酸鹽(中間物4中描述)(1.15 g，3.56 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(3.11 mL，17.8 mmol)於DMF(40 mL)中之溶液中添加六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲胺基)鏻(1.89 g，4.28 mmol)且在23℃下攪拌所得混合物3小時。接著將反應混合物分配於碳酸氫鈉飽和水溶液(200 mL)與乙酸乙酯(3×200 mL)之間。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(起初用己烷溶離，接著步進至100% EtOAc，隨後步

進至含5% MeOH之EtOAc)純化殘餘物得到呈非晶形固體狀之標題化合物，藉由以下結晶程序進一步純化。非晶形產物於溶解所需最小量甲醇中之溶液用10體積水稀釋，且用結晶產物對所得漿料種晶且在23℃下攪拌4小時。過濾固體，用水洗滌且在氮氣流下乾燥，得到呈晶形固體狀之標題化合物。HRMS: *m/z*=550.2068, *m/z*計算值= 550.2061 ($C_{29}H_{27}F_3N_5O_3$)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H, *J*=5.4, 1.5 Hz), 8.04 (s, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.29 (t, 1H, *J*=7.3 Hz), 7.21 (d, 2H, *J*=7.3 Hz), 7.13 (dd, 1H, *J*=7.3, 1.2 Hz), 6.89 (dd, 1H, *J*=7.3, 5.4 Hz), 4.99-4.90 (m, 1H), 4.53 (dt, 1H, *J*=10.7, 6.6 Hz), 3.94 (p, 1H, *J*=5.9 Hz), 3.78 (d, 1H, *J*=17.1 Hz), 3.67 (d, 1H, *J*=16.4 Hz), 3.65 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 3.28 (d, 1H, *J*=17.1 Hz), 3.17 (d, 1H, *J*=16.6 Hz), 2.79 (m, 1H), 2.58 (q, 1H, *J*=12.7 Hz), 1.07 (d, 3H, *J*=6.6 Hz)。

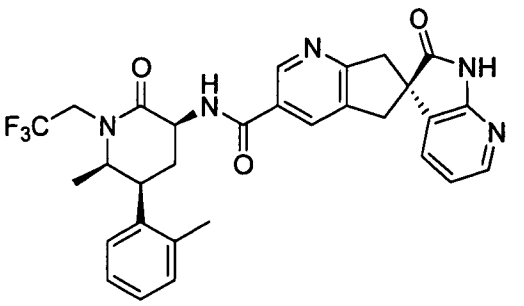
**實例2**




**(6*S*)-*N*-[(3*S*,5*S*,6*R*)-5-(2-氟-3-甲基苯基)-6-甲基-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-3-基]-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲醯胺**

向(6*S*)-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酸(中間物1中描述)(140 mg，0.499 mmol)、(3*S*,5*S*,6*R*)-3-胺基-5-(2-氟-3-甲基苯基)-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-2-酮鹽酸鹽(中間物5中描述)(147 mg，0.416 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.363 mL，2.08 mmol)於DMF(4.0 mL)中之溶液中添加六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲胺基)鏻(239 mg，0.416 mmol)，且在23℃下攪拌所得混合物16小時。藉由逆相HPLC(起初用含5%乙腈之水(0.1% TFA用作改質劑)溶離，步進至含95%乙腈之水)純化反應混合物。將所需溶離份分配於乙酸乙酯與碳酸氫鈉飽和水溶液之間。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮得到標題化合物。HRMS: *m*/*z*=582.2134, *m*/*z*計算值= 582.2123 ($C_{30}H_{28}F_4N_5O_3$)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H, *J*=5.4, 1.5 Hz), 8.05 (s, 1H), 7.27 (遮蔽m, 1H), 7.29 (t, 1H, *J*=7.3 Hz), 7.12 (dd, 1H, *J*=7.3, 1.5 Hz), 7.03 (t, 1H, *J*=7.8 Hz), 6.98 (t, 1H, *J*=6.8 Hz), 6.89 (dd, 1H, *J*=7.3, 5.1 Hz), 4.96-4.87 (m, 1H), 4.55 (dt, 1H, *J*=11.5, 5.8 Hz), 4.09 (p, 1H, *J*=5.8 Hz), 3.94 (dt, 1H, *J*=13.4, 3.2 Hz), 3.78 (d, 1H, *J*=17.3 Hz), 3.67 (d, *J*=16.4 Hz), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.28 (d, 1H, *J*=17.3 Hz), 3.18 (d, 1H, *J*=16.4 Hz), 2.75 (m, 1H), 2.57 (q, 1H, *J*=12.5 Hz), 2.30 (s, 3H), 1.08 (d, 3H, *J*=6.6 Hz)。

**實例3**

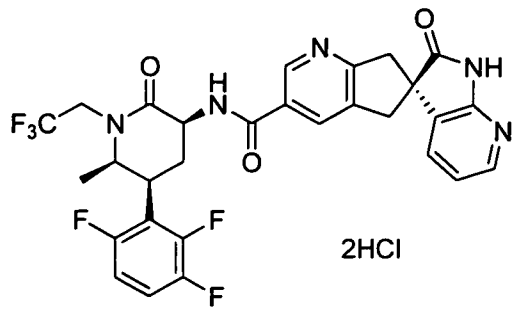


**(6*S*)-*N*-[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-5-(2-甲基苯基)-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-3-基]-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲醯胺**

向(6*S*)-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酸(中間物1中描述)(111 mg，0.39 mmol)、(3*S*,5*S*,6*R*)-3-胺基-6-甲基-5-(2-甲基苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-2-酮鹽酸鹽(中間物6中描述)(127 mg，0.38 mmol)、3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(HOAt，15 mg，0.11 mmol)及三乙胺(0.16 mL，0.91 mmol)於DMF(3 mL)中之溶液中添加$N^1$-((乙基亞胺基)亞甲基)-$N^3$,$N^3$-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(0.10 g，0.53 mmol)，且在23℃下攪拌所得混合物18小時。接著將反應混合物分配於碳酸氫鈉飽和水溶液(10 mL)與乙酸乙酯(2×30 mL)之間。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(用1%甲醇→7%甲醇/二氯甲烷溶離)純化殘餘物得到標題化合物。HRMS: *m/z*= 564.2219 (M+1), *m/z*計算值= 564.2234 ($C_{30}H_{28}F_3N_5O_3$)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H, *J*=5.0, 1.5 Hz), 8.05 (s, 1H), 7.30 (d, 1H, *J*=5.0

Hz), 7.20 (m, 3H), 7.12 (m, 2H), 6.89 (dd, 1H, *J*=7.5, 5.0 Hz), 5.00-4.94 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 2H), 3.68 (d, 1H, *J*=16.5 Hz), 3.31-3.23 (m, 2H), 3.17 (d, 1H, *J*=16.5 Hz), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.11 (d, 3H, *J*=6.5 Hz)。

**實例4**

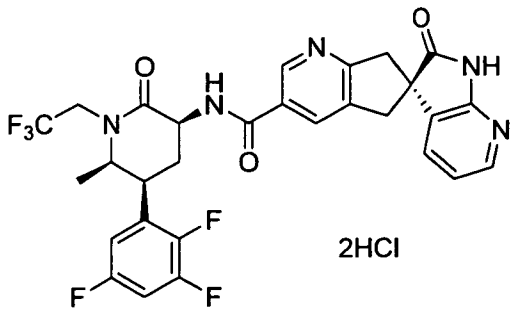



**(6*S*)-*N*-[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)六氫吡啶-3-基]-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲醯胺二鹽酸鹽**

向經攪拌之(6*S*)-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酸(中間物1中描述)(264 mg，0.939 mmol)、(3*S*,5*S*,6*R*)-3-胺基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)六氫吡啶-2-酮鹽酸鹽(中間物15中描述)(295 mg，0.782 mmol)、HOBT(144 mg，0.939 mmol)及EDC(180 mg，0.939 mmol)於DMF(8 mL)中之混合物中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.34 mL，1.96 mmol)，且在環境溫度下攪拌所得混合物3小時。接著將反應混合物傾入碳酸氫鈉飽和水溶液(30 mL)中且用

EtOAc(2×40 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(用$CH_2Cl_2$:MeOH:$NH_4OH$-100:0:0至90:10:0.1之梯度溶離)純化殘餘物得到產物，在0℃下用含HCl之EtOAc處理得到標題化合物。HRMS: *m/z*=604.1783 (M+1), *m/z*計算值=604.1778 ($C_{29}H_{24}F_6N_5O_3$)。$^1H$ NMR (500 MHz, $CD_3OD$) δ 9.09 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.18 (dd, 1H, *J*=5.9, 1.5 Hz), 7.89 (dd, 1H, *J*=7.3, 1.5 Hz), 7.30 (m, 1H), 7.23 (dd, 1H, *J*=7.3, 5.9 Hz), 7.03 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.61 (dd, 1H, *J*=11.5, 6.6 Hz), 4.05 (dd, 1H, *J*=13.8, 2.8 Hz), 3.96 (m, 1H), 3.84 (d, 1H, *J*=18.6 Hz), 3.76 (d, 1H, *J*=18.6 Hz), 3.73 (d, 1H, *J*=17.3 Hz), 3.72 (m, 1H), 3.61 (d, 1H, *J*=17.3 Hz), 3.22 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.34 (d, 3H, *J*=6.6 Hz)。

**實例5**

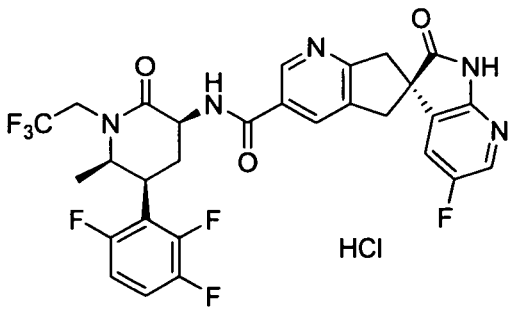



**(6*S*)-*N*-[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)六氫吡啶-3-基]-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲醯胺二鹽酸鹽**

基本上根據關於實例4所描述之程序，但使用

(3*S*,5*S*,6*R*)-3-胺基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)六氫吡啶-2-酮鹽酸鹽(中間物14中描述)替代(3*S*,5*S*,6*R*)-3-胺基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)六氫吡啶-2-酮鹽酸鹽獲得標題化合物。HRMS: *m/z*=604.1778 (M+1), *m/z*計算值=604.1778 ($C_{29}H_{24}F_6N_5O_3$)。$^1$H NMR (500 MHz, $CD_3OD$) δ 9.15 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H, *J*=6.1, 1.2 Hz), 8.13 (dd, 1H, *J*=7.3, 1.2 Hz), 7.37 (dd, 1H, *J*=7.3, 6.1 Hz), 7.16 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.67 (dd, 1H, *J*=11.5, 7.1 Hz), 4.06 (m, 1H), 4.01 (d, 1H, *J*=14.2 Hz), 3.90 (s, 2H), 3.79 (d, 1H, *J*=18.3 Hz), 3.73 (m, 1H), 3.69 (d, 1H, *J*=16.6 Hz), 2.89 (q, 1H, *J*=12.5 Hz), 2.28 (m, 1H), 1.20 (d, 3H, *J*=6.4 Hz)。

**實例33**



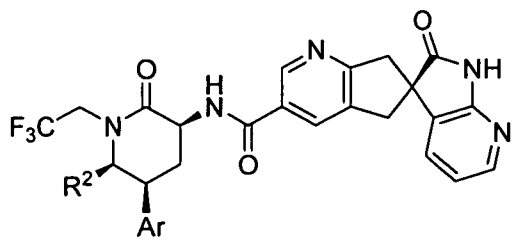

**(6*S*)-5'-氟-*N*-[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)六氫吡啶-3-基]-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲醯胺鹽酸鹽**

基本上根據關於實例4描述之程序，但使用(6*S*)-5'-氟-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并

[2,3-b]吡啶]-3-甲酸(中間物34中描述)替代(6*S*)-2'-側氧基-1',2',5,7-四氫螺[環戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酸獲得標題化合物。HRMS: *m/z*=622.1673 (M+1), *m/z*計算值=622.1684 ($C_{29}H_{23}F_7N_5O_3$)。$^1$H NMR (500 MHz, $CD_3OD$) δ 9.10 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H, *J*=7.8, 2.4 Hz), 7.30 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.61 (dd, 1H, *J*=11.7, 6.8 Hz), 4.05 (d, 1H, *J*=13.7 Hz), 3.95 (m, 1H), 3.83 (d, 1H, *J*=18.6 Hz), 3.78-3.67 (m, 3H), 3.59 (d, 1H, *J*=17.3 Hz), 3.21 (q, 1H, *J*=12.7 Hz), 2.38 (m, 1H), 1.34 (d, 3H, *J*=6.6 Hz)。

下表中出現之實例係藉由與以上所描述之實例類似之方法製備或作為熟習此項技術者已知的類似的具有改良之變化之結果製備。所需起始物質於本文中描述、可自市場購得、在文獻中已知或易於由熟習此項技術者合成。以一些途徑施用直接保護基策略。

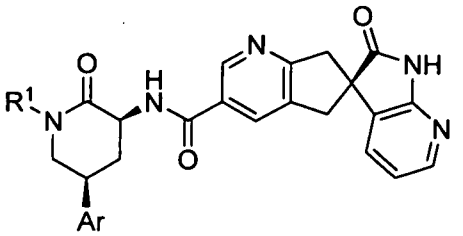
**表 4**




| 實例 | $R^2$ | Ar | HRMS (M+1) | *m/z* (M+1)計算值 |
|---|---|---|---|---|
| 6 | H | 2-氟苯基 | 554.1809 | 554.1810 |
| 7 | Me | 2-氯苯基 | 584.1689 | 584.1671 |
| 8 | Me | 3-甲基苯基 | 564.2219 | 564.2217 |
| 9 | H | 2,3-二氟苯基 | 572.1738 | 572.1716 |
| 10 | H | 2,3,5-三氟苯基 | 590.1635 | 590.1621 |

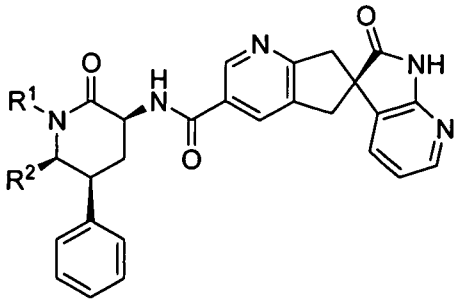
| 實例 | $R^2$ | Ar | HRMS (M+1) | *m/z* (M+1)計算值 |
|---|---|---|---|---|
| 11 | H | 2-氯-6-氟苯基 | 588.1428 | 588.1420 |
| 12 | H | 2,6-二氯苯基 | 604.1106 | 604.1125 |
| 13 | H | 2,3-二氯苯基 | 604.1123 | 604.1125 |
| 14 | H | 2,3,6-三氟苯基 | 590.1621 | 590.1621 |
| 15 | Me | 2,3,5,6-四氟苯基 | 622.1681 | 622.1684 |
| 16 | Me | 3-氟-2-甲基苯基 | 582.2123 | 582.2123 |

**表 5**



| 實例 | $R^1$ | Ar | HRMS (M+1) | *m/z* (M+1)計算值 |
|---|---|---|---|---|
| 17 | 環丁基甲基 | 2,3-二氟苯基 | 558.2330 | 558.2311 |
| 18 | 2-甲基丙基 | 2-氟苯基 | 528.2408 | 528.2405 |
| 19 | 環丁基甲基 | 2-氟苯基 | 540.2400 | 540.2405 |
| 20 | 異丙基 | 2-氟苯基 | 514.2265 | 514.2249 |
| 21 | (2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基 | 2,3-二氟苯基 | 602.1822 | 602.1821 |

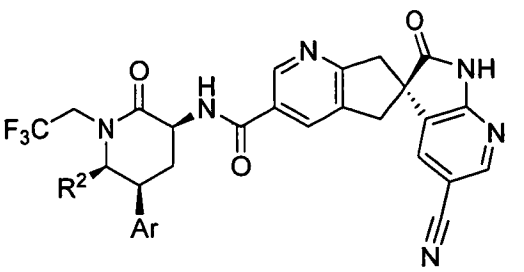
**表 6**



| 實例 | $R^1$ | $R^2$ | HRMS (M+1) | *m/z* (M+1)計算值 |
|---|---|---|---|---|
| 22 | 3,3,3-三氟丙基 | 甲基 | 564.2225 | 564.2217 |
| 23 | 2-甲基丙基 | 甲基 | 524.2676 | 524.2666 |
| 24 | (2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基 | 甲基 | 580.2169 | 580.2166 |
| 25 | 環丙基甲基 | 甲基 | 522.2503 | 522.2500 |
| 26 | [1-(三氟甲基)環丙基]甲基 | 甲基 | 590.2395 | 590.2374 |
| 27 | 2,2-二氟乙基 | 甲基 | 532.2175 | 532.2155 |

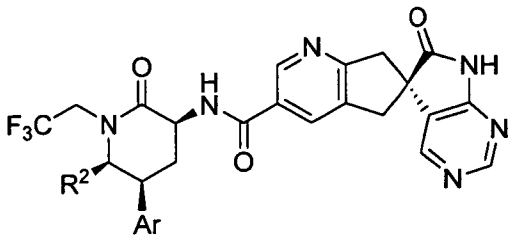
| 實例 | $R^1$ | $R^2$ | HRMS (M+1) | *m/z* (M+1)計算值 |
|---|---|---|---|---|
| 28 | [2,2-二氟環丙基]甲基，異構體A | 甲基 | 558.2323 | 558.2311 |
| 29 | [2,2-二氟環丙基]甲基，異構體B | 甲基 | 558.2315 | 558.2311 |

表 7



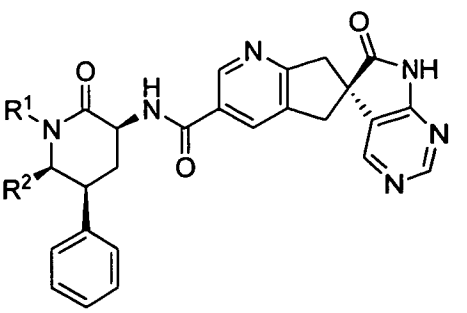
| 實例 | $R^2$ | Ar | HRMS (M+1) | *m/z* (M+1)計算值 |
|---|---|---|---|---|
| 30 | Me | 苯基 | 575.2023 | 575.2013 |
| 34 | Me | 2,3,5-三氟苯基 | 629.1721 | 629.1730 |
| 35 | Me | 2,3,6-三氟苯基 | 629.1716 | 629.1730 |
| 36 | Me | 2,3,5,6-四氟苯基 | 647.1617 | 647.1636 |

表 8



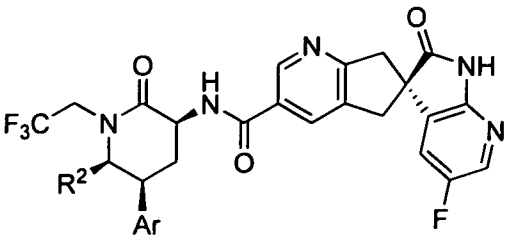
| 實例 | $R^2$ | Ar | HRMS (M+1) | *m/z* (M+1)計算值 |
|---|---|---|---|---|
| 31 | Me | 苯基 | 551.2016 | 551.2013 |

表 9



| 實例 | $R^1$ | $R^2$ | HRMS (M+1) | *m/z* (M+1)計算值 |
|---|---|---|---|---|
| 32 | [1-(三氟甲基)環丙基]甲基 | 甲基 | 591.2334 | 591.2326 |

**表 10**



| 實例 | $R^2$ | Ar | HRMS (M+1) | *m/z* (M+1)計算值 |
|---|---|---|---|---|
| 37 | Me | 苯基 | 568.1975 | 568.1966 |
| 38 | Me | 2,3,5,6-四氟苯基 | 640.1579 | 640.1589 |

公告本

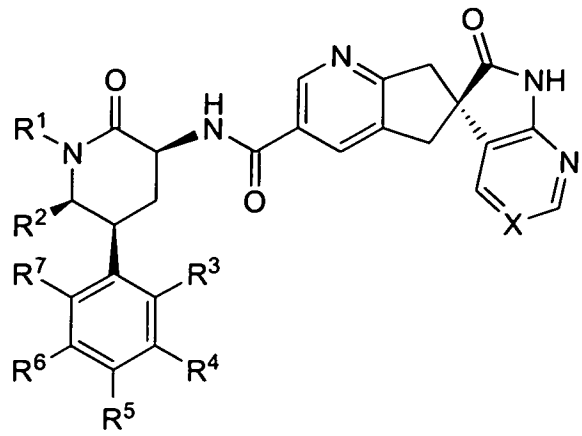


101-6

109年11月27日修正本

## 七、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物，



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X選自 -C($R^8$)=或 -N=，其中$R^8$為氫、F或CN；

$R^1$選自由以下組成之群：$C_{1-4}$烷基、環丙基甲基、環丁基甲基及[1-(三氟甲基)環丙基]甲基，各視情況獨立地在原子價允許情況下經一或多個選自由F及羥基組成之群的取代基取代；

$R^2$選自氫及甲基；

當$R^2$為氫時，則

$R^3$選自氫、F或Cl；

$R^4$選自氫、F或Cl；

$R^5$為氫；

$R^6$選自氫或F；及

$R^7$選自氫、F或Cl；

例外為除非$R^3$為F，在此情況下$R^4$、$R^6$及$R^7$可均為氫，否則$R^3$、$R^4$、$R^6$及$R^7$中之至少兩者必須為F或Cl；且若$R^4$為Cl，則$R^7$不可為Cl；

當$R^2$為甲基時，則

$R^3$選自氫、甲基、F、Cl或Br；

$R^4$選自氫、甲基、F或Cl；

$R^5$選自氫或F；

$R^6$選自氫或F；及

$R^7$選自氫、甲基、F或Cl；

例外為若$R^5$為F，則$R^3$、$R^4$、$R^6$及$R^7$中之至少三者必須為F；且若$R^4$為甲基或Cl，則$R^7$不可為甲基或Cl。

2. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為-N=。

3. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為-CH=。

4. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為-C(CN)=。

5. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^1$為$C_{1-4}$烷基，視情況經1至3個F或羥基或兩者取代。

6. 如請求項5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^1$選自：異丙基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基、2-甲基丙基、3,3,3-三氟丙基及3,3,3-三氟-2-羥丙基。

7. 如請求項6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^1$為2,2,2-三氟乙基。

8. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$為氫。

9. 如請求項8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

$R^3$、$R^4$、$R^6$及$R^7$中之至少兩者為F或Cl，例外為若$R^4$為Cl，則$R^7$不可為Cl。

10. 如請求項8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^3$為F，且$R^4$、$R^6$及$R^7$為氫。

11. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$為甲基。

12. 如請求項11之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^5$為F，且$R^3$、$R^4$、$R^6$及$R^7$中之至少三者為F。

13. 如請求項11之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^5$為氫，且若$R^4$為甲基或Cl，則$R^7$不可為甲基或Cl。

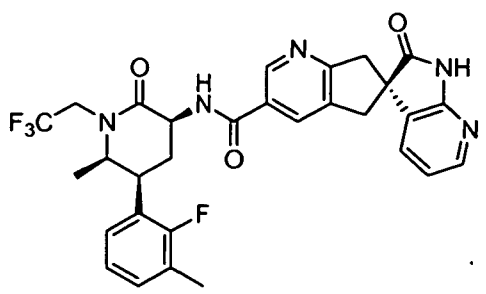
14. 如請求項11之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^3$選自氫、甲基、F或Cl；$R^4$選自氫、甲基、F或Cl；$R^5$為氫；$R^6$選自氫或F；且$R^7$選自氫、甲基、F或Cl；例外為若$R^4$為甲基或Cl，則$R^7$不可為甲基或Cl。

15. 一種醫藥組合物，其包含惰性載劑及如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

16. 一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以治療頭痛之藥劑。

17. 如請求項16之用途，其中該頭痛為偏頭痛。

18. 一種化合物，

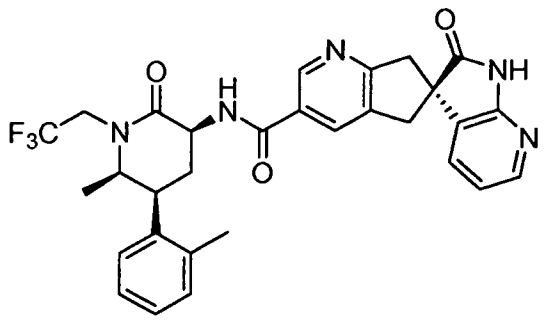


或其醫藥學上可接受之鹽。

19. 一種醫藥組合物，其包含惰性載劑及如請求項18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

20. 一種如請求項18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以治療偏頭痛之藥劑。

21. 一種化合物，

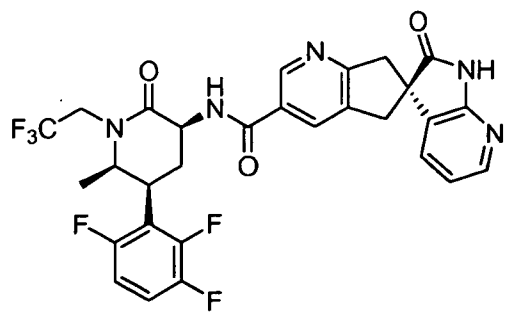


或其醫藥學上可接受之鹽。

22. 一種醫藥組合物，其包含惰性載劑及如請求項21之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

23. 一種如請求項21之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以治療偏頭痛之藥劑。

24. 一種化合物，

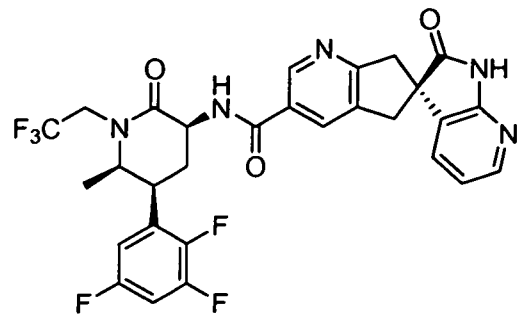


或其醫藥學上可接受之鹽。

25. 一種醫藥組合物，其包含惰性載劑及如請求項24之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

26. 一種如請求項24之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以治療偏頭痛之藥劑。

27. 一種化合物，

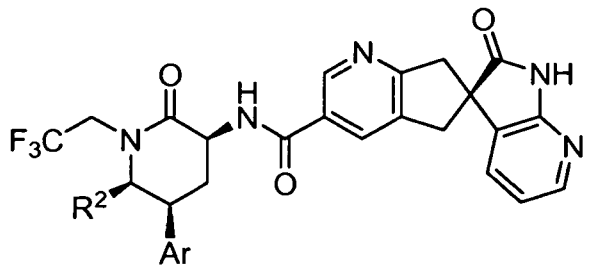


或其醫藥學上可接受之鹽。

28. 一種醫藥組合物，其包含惰性載劑及如請求項27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

29. 一種如請求項27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以治療偏頭痛之藥劑。

30. 一種化合物，其係選自以下群組：



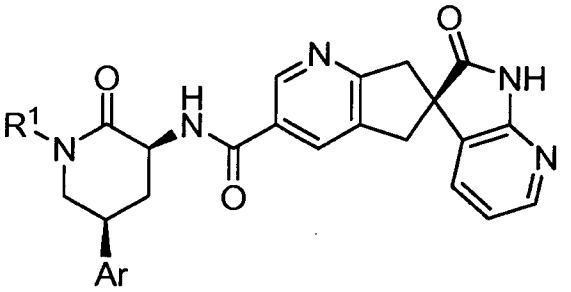
| $R^2$ | Ar |
|---|---|
| H | 2-氟苯基 |
| Me | 2-氟苯基 |
| Me | 3-甲基苯基 |
| H | 2,3-二氟苯基 |
| H | 2,3,5-三氟苯基 |
| H | 2-氯-6-氟苯基 |
| H | 2,6-二氯苯基 |
| H | 2,3-二氯苯基 |
| H | 2,3,6-三氟苯基 |
| Me | 2,3,5,6-四氟苯基 |
| Me | 3-氟-2-甲基苯基 |

或其醫藥學上可接受之鹽。

31. 一種醫藥組合物，其包含惰性載劑及如請求項30之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

32. 一種如請求項30之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以治療偏頭痛之藥劑。

33. 一種化合物，其係選自以下群組：



| $R^1$ | Ar |
|---|---|
| 環丁基甲基 | 2,3-二氟苯基 |
| 2-甲基丙基 | 2-氟苯基 |
| 環丁基甲基 | 2-氟苯基 |
| 異丙基 | 2-氟苯基 |
| (2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基 | 2,3-二氟苯基 |

或其醫藥學上可接受之鹽。

34. 一種醫藥組合物，其包含惰性載劑及如請求項33之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

35. 一種如請求項33之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以治療偏頭痛之藥劑。